

JOSÉ HECTOR FLORES-SAHAGÚN

**ANÁLISE E DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA BASOCELULAR A PARTIR
DE IMAGEM INFRATERMELHA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia da Universidade Federal do Paraná, PIPE, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Engenharia e Ciência dos Materiais

Orientador: Prof. Dr. José V.C.Vargas

Co-orientadora: Dra. Fabiane Mulinari Brenner

Curitiba

2010

Flores-Sahagún, José Hector

Análise e diagnóstico de
carcinoma basocelular a partir de
imagem infravermelha / José
Hector Flores-Sahagún. –
Curitiba, 2010.

95f. : il., tabs, grafs.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Setor de
Tecnologia, Programa de Pós-Graduação em Engenharia – PIPE.

Orientador: José V. C. Vargas

Co-orientadora: Fabiane

Mulinari Brenner

1. Carcinoma basocelular. 2. Pele - Câncer. 3. Fotografia
infravermelha. I. Vargas, José V. C. II. Brenner, Fabiane Mulinari. III.
Título. IV. Universidade Federal do Paraná.

CDD 616.994

When things go wrong, as they sometimes will,
When the road you're trudging seems all uphill,
When the funds are low and the debts are high,
And you want to smile, but you have to sigh,
When care is pressing you down a bit,
Rest, if you must, but don't you quit.

Life is queer with its twists and turns,
As every one of us sometimes learns,
And many a failure turns about,
When he might have won had he stuck it out;
Don't give up though the pace seems slow--
You may succeed with another blow.

Often the goal is nearer than,
It seems to a faint and faltering man,
Often the struggler has given up,
When he might have captured the victor's cup,
And he learned too late when the night slipped down,
How close he was to the golden crown.

Success is failure turned inside out--
The silver tint of the clouds of doubt,
And you never can tell how close you are,
It may be near when it seems so far,
So stick to the fight when you're hardest hit--
It's when things seem worst that you must not quit

(Rudyard Kipling)

A Dios y a la virgen María. A mis padres José y Dora Eugenia que con su ejemplo y sacrificio siempre nos inculcaron la dedicación al estudio por medio de la disciplina, la constancia, con honradez y humildad al prójimo, tanto a mi como a mi hermano Bernardo, a quien también dedico. A Tamara con afecto y agradecimiento por su apoyo. Com todo mi amor y cariño a cada uno de mis hijos, Danelia, J.Sergio, Noemi, Gretchen y Sean.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a orientação do Prof. José V.C.Vargas e da Dra. Fabiane M.Brenner que tornaram possível a realização desta pesquisa.

Agradeço e dedico à Thais, que valorizou minha capacidade, experiência, meus conhecimentos e que me ajudou em todos os aspectos com seu companheirismo, carinho, amor, paciência, experiência, dedicação e humildade para que eu pudesse fazer este trabalho.

Agradeço a Maria José Mocelin, do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital das Clínicas da UFPR, que com sua gentileza e eficiência me ajudou na aprovação do meu projeto de pesquisa.

Agradeço ao Dr. Marcos Brioschi pela oportunidade de participar do seu Curso de Termografia, por sua especial atenção e por compartilhar seus conhecimentos.

Agradeço ao Dr. Ezio Amaral Filho que encaminhou os pacientes do SAM4 para a coleta de dados desta pesquisa.

Agradeço ao Dr Fernando G.Dias por ter me ajudado no uso da câmera infravermelha.

Agradeço ao meu grande amigo, o oncologista Dr Ignácio Garibay Silver, que foi meu companheiro profissional por tantos anos e sempre compartilhou seus valiosos conhecimentos.

Agradeço ao Dr Victor Hugo Laguna Sanchez, amigo e colega desde nossa adolescência, por sua amizade e constante apoio nessa nossa longa trajetória.

Agradeço ao cirurgião plástico Dr Jorge Salazar Saborio por sua amizade e ensinamentos.

Agradeço ao CNPq pela bolsa concedida para a realização desta pesquisa.

Agradeço a oportunidade de ter cursado o mestrado no Programa de Pós-Graduação em Engenharia onde aprendi coisas tão interessantes e novas para mim.

ÍNDICE

LISTA DE TABELAS.....	vii
LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	viii
LISTA DE GRÁFICOS.....	x
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	xii
RESUMO.....	xiii
ABSTRACT.....	xiv

CAPÍTULO I

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	1
1.2 ORGANIZAÇÃO DA DISSERTAÇÃO.....	2

CAPÍTULO II

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	4
2.1 – ESTRUTURA DA PELE.....	4

2.2 – ONCOGÊNESE CUTÂNEA.....	7
2.3 – CARCINOMA BASOCELULAR.....	17
2.4 - TERMOMETRIA.....	24
2.5.OBJETIVOS.....	28
2.5.1 – OBJETIVO GERAL.....	29
2.5.2 – OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	29

CAPÍTULO III

3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	30
3.1 – MÉTODO DOS GRADIENTES CONJUGADOS.....	30
3.2 – ANÁLISE DE INCERTEZAS E FAIXAS DE NORMALIDADE.....	34
3.3 – MATERIAIS.....	39

CAPÍTULO IV

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	41
4.1 – DETERMINAÇÃO DA FAIXA DE TEMPERATURAS NORMAIS DO CORPO.....	42
4.2 – USO DA TERMOGRAFIA EM PACIENTES COM CARCINOMA BASOCELULAR.....	48

CAPÍTULO V

5. CONCLUSÕES E SUGESTÕES.....	63
5.1 – CONCLUSÕES.....	63

5.2 – SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS.....	65
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	65
7. APÊNDICES.....	75
APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO PAR PACIENTES.....	75
APÊNDICE 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO PARA INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS	78
APÊNDICE 3 – DADOS TABELADOS USADOS NA CONSTRUÇÃO DOS GRÁFICOS.....	81

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS DE DIFERENTES PELES.....	7
---	---

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 -	ESTRUTURA DA PELE.....	5
FIGURA 2 -	CARACTERÍSTICAS DE DIFERENTES PELES.....	6
FIGURA 3 -	MUTAÇÃO NO DNA (DÍMEROS).....	12
FIGURA 4 -	MUTAÇÃO NO DNA (FOTOPRODUTOS 6-4).....	13
FIGURA 5 -	DIFERENTES TIPOS DE CARCINOMAS BASOCELULAR (a) orelha; (b) supralabial; (c) infrapálpebras.....	18
FIGURA 6 -	MARGENS DE SEGURANÇA NA EXTIRPAÇÃO DE UM CÂNCER DE PELE (a) fotografia de pele recém extirpada onde a seta mostra o carcinoma basocelular; (b) região do carcinoma (tracejada) e de pele normal (pontilhada).....	19
FIGURA 7 -	COMPARAÇÃO ENTRE DIAGNÓSTICO CLÍNICO E FLUORESCENTE DE TUMOR (a) imagem digital de um carcinoma basocelular; (b) margem da lesão pintada de preto; (c) lesão após aplicação de ALA; (d) identificação da lesão suspeita.....	22
FIGURA 8 -	DEFINIÇÃO DA REGIÃO DE INTERESSE PARA MEDIÇÃO DO CAMPO DE TEMPERATURAS.....	32
FIGURA 9 -	TERMOGRAMA DE PACIENTE COM UMA LESÃO E SUA REGIÃO SIMÉTRICA.....	36
FIGURA 10 -	TERMOGRAMA DE PACIENTE COM UMA LESÃO NO EIXO DE SIMETRIA DO CORPO.....	37
FIGURA 11 -	DISTRIBUIÇÃO NORMAL PERFEITA CONFORME DESVIO PADRÃO.....	38
FIGURA 12 -	CÂMERA INFRAVERMELHA UTILIZADA NOS EXPERIMENTOS.....	40
FIGURA 13 -	CARCINOMA BASOCELULAR NA REGIÃO SUPRALABIAL DO PACIENTE A.....	49

FIGURA 14 — CARCINOMA BASOCELULAR NA REGIÃO SUPRALABIAL DO PACIENTE B.....	49
FIGURA 15 – CARCINOMA BASOCELULAR NA REGIÃO SUPRALABIAL DO PACIENTE C.....	50.
FIGURA 16 – CARCINOMA BASOCELULAR NO NARIZ DO PACIENTE D.....	51
FIGURA 17 - CARCINOMA BASOCELULAR NO BRAÇO DO PACIENTE E.....	52.
FIGURA 18 - CARCINOMA BASOCELULAR NO ANTEBRAÇO DO PACIENTE F.....	54
FIGURA 19 - CARCINOMA BASOCELULAR NO ANTEBRAÇO DO PACIENTE G.....	54
FIGURA 20 - CARCINOMA BASOCELULAR NA REGIÃO INTERCOSTAL DO PACIENTE H.....	55
FIGURA 21 - CARCINOMA BASOCELULAR NA REGIÃO SUPRACILIAR DO PACIENTE I.....	56
FIGURA 22 - CARCINOMA BASOCELULAR NA REGIÃO INFRALABIAL NO EIXO DE SIMETRIA DO CORPO DO PACIENTE J.....	58
FIGURA 23 - CARCINOMA BASOCELULAR NA REGIÃO DA TESTA NO EIXO DE SIMETRIA DO CORPO DO PACIENTE L.....	60

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 -	$\Delta \bar{\theta}$ de várias regiões do corpo de indivíduos normais.....	43
GRÁFICO 2 -	$\Delta \theta$ da bochecha de indivíduos normais e a faixa de normalidade $\Delta \bar{\theta} \pm 2\sigma$	44
GRÁFICO 3 -	$\Delta \theta$ do nariz de indivíduos normais e a faixa de normalidade $\Delta \bar{\theta} \pm 2\sigma$	44
GRÁFICO 4 -	$\Delta \theta$ da testa de indivíduos normais e a faixa de normalidade $\Delta \bar{\theta} \pm 2\sigma$	45
GRÁFICO 5 -	$\Delta \theta$ da região supralabial de indivíduos normais e a faixa de normalidade $\Delta \bar{\theta} \pm 2\sigma$	45
GRÁFICO 6 -	$\Delta \theta$ do braço de indivíduos normais e a faixa de normalidade $\Delta \bar{\theta} \pm 2\sigma$	46
GRÁFICO 7 -	$\Delta \theta$ do antebraço de indivíduos normais e a faixa de normalidade $\Delta \bar{\theta} \pm 2\sigma$	46
GRÁFICO 8 -	$\Delta \theta$ da região intercostal de indivíduos normais e a faixa de normalidade $\Delta \bar{\theta} \pm 2\sigma$	47
GRÁFICO 9 -	$\Delta \theta$ da região supraciliar de indivíduos normais e a faixa de normalidade $\Delta \bar{\theta} \pm 2\sigma$	47
GRÁFICO 10 -	$\Delta \theta$ da região infralabial de indivíduos normais e a faixa de normalidade $\Delta \bar{\theta} \pm 2\sigma$).....	48
GRÁFICO 11 -	$\Delta \theta$ das lesões de 3 pacientes (A,B e C) na região supralabial e a faixa de normalidade $\Delta \bar{\theta} \pm 2\sigma$	50
GRÁFICO 12 -	$\Delta \theta$ de lesão no nariz de paciente (D) e a faixa de normalidade $\Delta \bar{\theta} \pm 2\sigma$	51
GRÁFICO 13 -	$\Delta \theta$ de lesão no braço de paciente (E) e a faixa de normalidade $\Delta \bar{\theta} \pm 2\sigma$	52
GRÁFICO 14 -	$\Delta \theta$ de lesão no antebraço de 2 de pacientes (F e G) e a faixa de normalidade $\Delta \bar{\theta} \pm 2\sigma$	55

GRÁFICO 15 - $\Delta\theta$ de lesão na região intercostal de paciente (H) e a faixa de normalidade $\Delta\bar{\theta} \pm 2\sigma$	56
GRÁFICO 16 - $\Delta\theta$ de lesão na região supraciliar de paciente (I) e a faixa de normalidade $\Delta\bar{\theta} \pm 2\sigma$	57
GRÁFICO 17 - $\Delta\theta_{13}$ e $\Delta\theta_{12}$ de lesão no eixo de simetria da região infralabial de paciente J e a faixa de normalidade $\Delta\bar{\theta}_{13} \pm 2\sigma$ e $\Delta\bar{\theta}_{12} \pm 2\sigma$	59
GRÁFICO 18 - $\Delta\theta_{13}$ e $\Delta\theta_{12}$ de lesão no eixo de simetria da testa de paciente L. e a faixa de normalidade $\Delta\bar{\theta}_{13} \pm 2\sigma$ e $\Delta\bar{\theta}_{12} \pm 2\sigma$	60

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

U_T = incerteza da medida de temperatura, K

$|\bullet|$ = valor absoluto

θ - temperatura, adimensional

$\Delta\theta$ - delta teta, adimensional

$\Delta\bar{\theta}$ - delta teta médio, adimensional

GLOSSÁRIO

HC – Hospital das Clínicas

SAM4 – Serviço de Atendimento Médico (Ambulatório de Dermatologia)

SOBRATERM – Sociedade Brasileira de Termologia

UV – Ultravioleta

UVA – Ultravioleta A

UVB – Ultravioleta B

UVC – Ultravioleta C

CFC – Cloro- flúor-carbonetos

EPA – Agência de Proteção Ambiental

DNA – Ácido desoxiribonucléico

1 IMED = 200 J/m²

CPD – Ciclobutano pirimidina

64PP – Fotoprodutos 6-4

FPS – Fator de Proteção Solar

ALA – Ácido aminolevunílico

FLIM – Fluorescence Lifetime Imaging (imagem de tempo de vida fluorescente)

ATP – trifosfato de adenosina

RESUMO

Com o desenvolvimento de câmeras de infravermelho mais modernas, a imagem infravermelha tem sido muito utilizada em medicina nos últimos anos por ser uma técnica não-invasiva, de baixo custo e de ampla aplicação. No entanto, parâmetros de calibração da câmera, a temperatura ambiente e o metabolismo do indivíduo são fatores que afetam os resultados da termometria e por esta razão é difícil determinar com precisão a diferença entre dados de um indivíduo sadio ou enfermo. Neste trabalho a termometria foi utilizada na avaliação de pacientes com carcinoma basocelular, um tipo de câncer de pele. Foi utilizado o método dos gradientes conjugados, que ao comparar valores em duas regiões simétricas ($\Delta\theta$), de um parâmetro adimensional, θ , que leva em consideração a temperatura da pele, a ambiente e a do corpo do indivíduo, a limitação da interpretação de resultados para indivíduos diferentes se torna simples e não subjetiva. Foi determinada a faixa de temperaturas normais em diversas regiões do corpo de 7 indivíduos sadios e considerando que a temperatura da pele humana exibe uma distribuição normal, a faixa de normalidade para cada região foi considerada como $\Delta\bar{\theta} \pm 2\sigma$ para representar 95% da população. Os resultados de $\Delta\theta$ dos pacientes com carcinoma basocelular ficaram acima da faixa de normalidade em 88,9% dos casos. Foi observada a necessidade de um mapeamento ponto a ponto das diferentes temperaturas da pele do corpo humano sadio para que a comparação de $\Delta\theta$ do paciente pudesse ser feita com o $\Delta\theta$ da exata região do indivíduo sadio, de forma que o método tenha maior precisão. No caso de lesões em regiões no eixo de simetria do corpo, foi sugerida uma comparação de $\Delta\theta$ em 3 pontos (região do carcinoma basocelular e duas regiões próximas simétricas). O método dos gradientes conjugados foi considerado eficiente na identificação do carcinoma basocelular através da imagem infravermelha, mesmo com o uso de uma câmera de baixa resolução óptica (160 x 120 pixels) e resolução térmica de 0,1°C. O método pode também ser usado para varrer uma área de pele próxima à lesão maior e indicar a possível presença de outras lesões não perceptíveis no exame clínico. Finalmente, a imagem infravermelha analisada através do método dos gradientes conjugados pode ser útil na melhor definição da margem de segurança para a cirurgia de remoção da lesão, sem prejuízo estético para o paciente ou surgimento de nova lesão.

Palavras-chave: Carcinoma basocelular; imagem infravermelha, gradientes conjugados

ABSTRACT

With the development of more modern infrared cameras, infrared image has been widely used in medicine in the last few years because it is a non-invasive, low cost and of wide application technique. However, calibration parameters of the camera, the ambient temperature and the individual metabolism are factors that affect the thermometry results and for this reason, it is difficult to determine with precision the difference between the data of a healthy or a sick individual. In this work, thermometry was used in the evaluation of patients with basal cell carcinoma, a type of skin cancer. It was used the method of the conjugated gradients that compares values of two symmetric regions ($\Delta\theta$), of an adimensional parameter, θ , that takes into consideration the skin temperature, the ambient and the individual temperatures and doing so, the limitation of the results interpretation for different individuals become simple and not subjective. It was determined the range of normal temperatures in different regions of the body for 7 healthy individuals and considering that the human skin exhibits a normal distribution, the normal range for each region was considered as $\Delta\bar{\theta} \pm 2\sigma$ to represent 95% of the population. The results of $\Delta\theta$ of the patients with basal cell carcinoma stood above the normal range in 88.9% of the cases. It was observed the need of a point by point mapping of the different temperatures of the healthy human body skin so that the comparison of the patient $\Delta\theta$ could be done with the exact region of the healthy individual in a way that the method gains a higher precision. In the case of lesions in the symmetry axis of the body, it was suggested a comparison of $\Delta\theta$ in 3 points (region of the basal cell carcinoma and two near symmetric regions). The conjugated gradients method was considered efficient in the identification of the basal cell carcinoma through infrared image even with the use of a camera of low optical resolution (160 x 120 pixels) and a thermal resolution of 0.1°C. The method can also be used to scan a bigger area around the lesion and indicate the presence of other lesions still not perceptible in the clinical exam. Finally, the infrared image analyzed through the conjugated gradients method can be useful in the definition of a better safety margin in the surgery for the removal of the lesion, both without aesthetics damage to the patient and appearance of a new lesion.

Key-words: basal cell carcinoma; infrared image; conjugated gradients

CAPÍTULO I

1 – Introdução

O Paraná possui um grande percentual de indivíduos de pele clara (fototipos de I a III) e a incidência de câncer de pele é alta. O Hospital das Clínicas (HC) da UFPR possui uma unidade de tratamento dermatológico (SAM4) que recebe pacientes de várias partes do Paraná para o tratamento dessa doença de pele. O carcinoma basocelular é responsável por cerca de 75% dos cânceres de pele. O tratamento de eleição é a cirurgia, em geral com margem mínima de 0,5 cm. Clinicamente, muitas vezes é difícil identificar as margens e a termometria pode auxiliar nos casos de difícil visualização.

1.1 – Considerações Iniciais

Apesar da imagem infravermelha ser um campo bem estabelecido em Engenharia, em Medicina a termografia ainda é uma ferramenta emergente de diagnóstico e monitorização de enfermidades. É necessário que seja feita uma associação entre as leituras de temperatura da pele com os fenômenos fisiológicos que são altamente dependentes das condições ambientais e do metabolismo do indivíduo. Assim, a aplicação de uma metodologia onde as leituras de temperatura para qualquer região do corpo humano sejam normalizadas, resultará em maior confiança no uso da imagem infravermelha, método rápido e barato para o possível diagnóstico e monitorização de doenças de pele.

Apesar do grande número de artigos que trata do diagnóstico de enfermidades

através da imagem infravermelha (Rajendra Acharya et al., 2009; Quek et al., 2010; Cheng e Chen, 2009; Schaefer et al., 2009; Villasenor-Mora et al., 2008; Joro et al., 2009), nenhum trabalho até agora trata especificamente do carcinoma basocelular.

Neste trabalho foi usada uma câmara infravermelha de alta resolução térmica e uma metodologia adequada para a avaliação da eficácia da imagem infravermelha de pacientes com diagnóstico de carcinoma basocelular mesmo sem o uso de uma câmera com alta resolução óptica. A alta resolução óptica facilita a visualização de lesões mas a questão mais importante é o desenvolvimento de uma metodologia onde o metabolismo do indivíduo e as variações de temperatura do corpo ou ambiente não interfiram com os resultados. Assim, a utilização de um método matemático que possa ser usado para a interpretação das imagens de infravermelho e localização de lesões através da leitura de temperaturas, pode auxiliar na detecção das áreas lesionadas com maior segurança mesmo que não haja uma boa nitidez de imagens, o que é comum para as câmeras de preços mais acessíveis. É necessário, no entanto, tornar os dados obtidos na termometria precisos, confiáveis e independentes das condições ambientais e metabólicas do paciente em diferentes datas de aquisição de dados. Este objetivo pode ser alcançado através do tratamento de dados com o uso de uma metodologia que utiliza gradientes conjugados. O uso de uma metodologia normalizada para a análise, isto é, usando $\Delta\theta$, tenta eliminar a dependência dos dados da temperatura ambiente e do corpo do paciente no momento da medição. Neste trabalho será utilizada a imagem infravermelha para a análise de carcinoma basocelular usando esta metodologia.

1.2 – Organização da dissertação

Após a justificativa para este trabalho ter sido elucidada, no capítulo II será apresentada uma revisão bibliográfica sobre temas relacionados a esta pesquisa e a

partir desta, apresentados os objetivos da Dissertação. No capítulo III será mostrado o método dos gradientes conjugados e a metodologia usada neste trabalho. No capítulo IV serão mostrados os resultados obtidos e realizada a discussão dos resultados. No capítulo V serão mostradas as conclusões e dadas algumas sugestões para trabalhos futuros. Finalmente serão listadas as referências bibliográficas utilizadas no trabalho e nos Apêndices, serão mostrados alguns detalhes do trabalho.

CAPÍTULO II

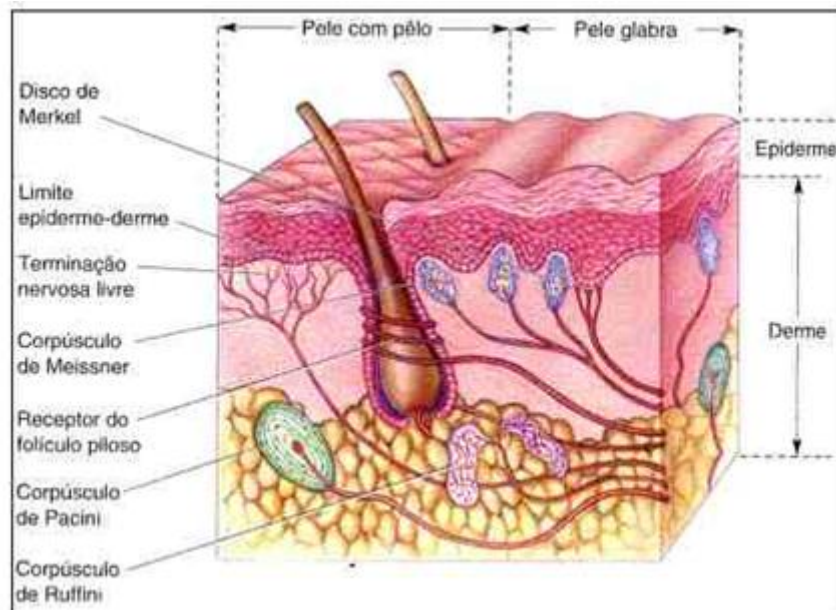
2 – Revisão bibliográfica

2.1 – Estrutura da pele

A pele é constituída pela epiderme e pela derme que repousa sobre um tecido adiposo, a hipoderme, que permite que a pele se movimente livremente sobre as estruturas mais profundas do corpo. As três camadas da pele, no entanto, variam de espessura consideravelmente de região a região do corpo. A epiderme é mais espessa nas palmas das mãos e nas solas dos pés medindo aproximadamente 1,5mm. Nas pálpebras a epiderme é muito fina, medindo menos que 0,1mm. A derme é mais grossa nas costas, em torno de 30 a 40 vezes mais espessa que a epiderme deste local. A quantidade de gordura subcutânea no abdômen e nas nádegas é imensa se comparada à do nariz ou do esterno (Arnold, 1991). A Figura 1 mostra um corte da pele mostrando sua estrutura (Bear et al., 2002).

A epiderme consiste em um epitélio estratificado organizado com apêndices tais como os folículos pilosos, as glândulas sudoríparas e sebáceas, que se projetam da derme. O principal componente da epiderme é o ceratinócito mas há outros tipos celulares como as células de Langerhans, as de Merkel, as dendríticas indeterminadas e os melanócitos (Arnold et al., 1990; Cucé e Festa Neto, 2001). Ceratinócitos são células que têm a função de produzir ceratina que além de ser um complexo filamentoso de proteínas e formar o estrato córneo da epiderme, é também a proteína estrutural dos pelos e das unhas. A maior parte da epiderme é constituída de ceratinócitos (Cucé e Festa Neto, 2001).

Figura 1 – Estrutura da pele (Bear et al., 2002).



Os melanócitos são células epiteliais com prolongamentos que sintetizam o pigmento melânico e sua localização definitiva é na camada mais profunda da epiderme. A melanina é um pigmento de cor que varia de amarelada até marrom e quimicamente é constituída de polímeros do aminoácido tirosina, formado nos melanócitos por ação da tirosinase. Os grânulos de melanina ou melanossomos, produzidos nos corpos dos melanócitos, dirigem-se para os prolongamentos, de modo que os grânulos de melanina entram no seu citoplasma. Geralmente, acumulam-se na parte superior do ceratinócito. À medida que eles alcançam a superfície, carregam a melanina no seu citoplasma, de forma que o pigmento é eliminado da epiderme por descamação. Em média, encontram-se 1500 melanócitos/mm² de superfície cutânea e sua distribuição varia de acordo com a região do corpo. O número de melanócitos em indivíduos negros ou brancos não varia embora a sua atividade em cada tipo de pele seja distinta (Arnold et al., 1990; Cucé e Festa Neto, 2001). As características de diferentes tipos de pele (classificadas de 1 a 5) em relação à sensibilidade ao sol estão descritas na Tabela 1

(<http://www.sunsmart.org.nz/media/8581/skintypes>) e mostradas na Figura 2 (www.skincancer.dermis.net). Segundo Tadakoro et al., (2003), as peles devem ser classificadas de acordo com a classificação de Fitzpatrick que varia entre 1 a 6 sendo que a pele do tipo 1 queima facilmente e não se bronzeia enquanto a pele do tipo 6 nunca queima e pode ficar com um bronzeamento negro.

Figura 2 – Características de diferentes peles (www.skincancer.dermis.net).

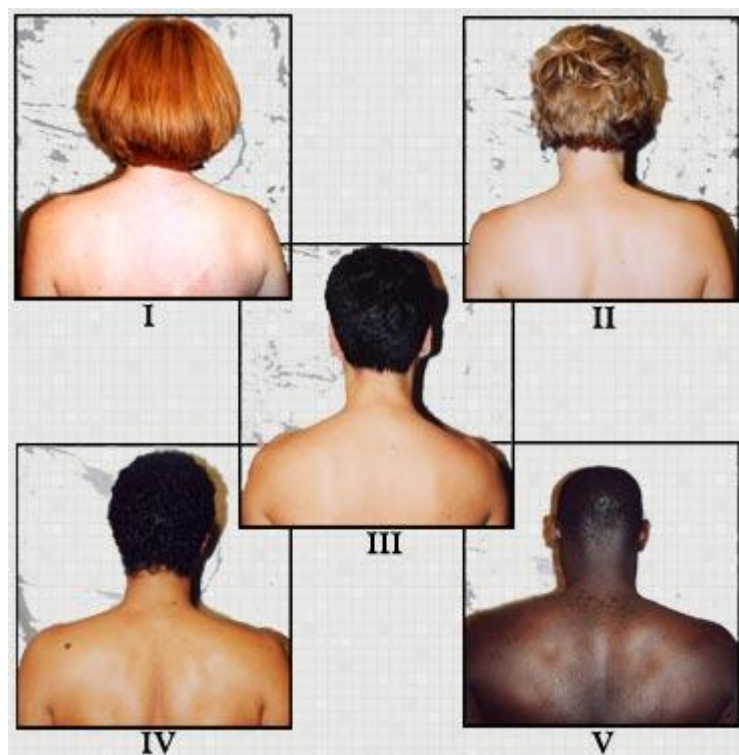


Tabela 1 –Características de diferentes peles (modificado de <http://www.sunsmart.org.nz/media/8581/skintypes>)

Tipo de pele	Reação ao sol	Reação ao bronzeamento	Pele, cabelo e cor de olhos
I	Sempre queima	Nunca se bronzea	Pele branca, sardas, cabelos loiros ou vermelho, olhos verdes ou azuis.
II	Geralmente queima	Às vezes se bronzea	Pele branca, cabelo loiro, olhos verdes ou azuis
III	Raramente queima	Geralmente se bronzea	Pele branca, usualmente cabelo escuro e olhos castanhos
IV e V	Nunca queima	Sempre se bronzea	Pele morena a negra, cabelo castanho ou negro, olhos castanhos.

2.2 – Oncogênese cutânea

O sol irradia energia em um amplo espectro de comprimento de ondas, sendo a maior parte invisível aos olhos do homem. A radiação ultravioleta (UV) que atinge a superfície da terra possui comprimentos de onda entre 290-400nm e a luz visível se encontra na faixa entre 400-700nm. Um efeito positivo da radiação ultravioleta é seu papel na formação de vitamina D na pele embora possa causar queimaduras, cataratas nos olhos e câncer de pele (Haywood et al., 2003; Tadokoro et al., 2003). A radiação ultravioleta contém 3 componentes, o UVC (100 a 290nm), o UVB (290 a 320nm) e o UVA (320 a 400nm).(Huang et al., 2009). A radiação UVB tem efeito cumulativo sobre

a pele humana, provoca o desenvolvimento de lesões precursoras de neoplasias malignas e de cânceres cutâneos (Neves et al., 2001). Os raios do espectro solar carcinogênicos estão entre 290 e 334nm. Embora o UVA sozinho seja carcinogênico, quando combinado com o UVB é muito mais perigoso (Arnold et al., 1990).

A quantidade de radiação UV que atinge a superfície da Terra varia bastante no mundo todo. Vários fatores tais como presença de nuvens encobertas, estado da camada de ozônio da estratosfera, ângulo de incidência da luz solar, profundidade da água em meios aquosos, altura de locais elevados e capacidade de reflexão da superfície contribuem para determinar a quantidade de radiações UV que atingem a Terra (Madronich et al., 1998).

A ozonoesfera é a camada da atmosfera mais rica em ozônio. Tem papel importante como filtro dos raios solares, absorvendo mais de 95% das radiações ultravioleta, impedindo que tais radiações cheguem à superfície da Terra e causem danos ao homem. A camada de ozônio (O₃) fica na estratosfera entre 20 e 70km acima da superfície terrestre. Essa camada é vital para a existência de vida porque, ao mesmo tempo absorve a radiação ultravioleta de ondas curtas (UVB e UVC), prejudiciais, permitindo a entrada da radiação ultravioleta de ondas longas (UVA), de efeito benéfico como na produção da vitamina D na pele. Estima-se que a redução de apenas 1% na espessura da camada de ozônio seja suficiente para que a radiação UV cause a cegueira por catarata em inúmeras pessoas e aumente em 3% os casos de câncer na pele. Em meados da década de 80 confirmou-se que o ozônio estava sendo progressivamente destruído, com a conseqüente rarefação da camada. Essa destruição é provocada por produtos químicos liberados na atividade humana, especialmente os que contêm átomos de cloro como os cloroflúor-carbonetos (CFC). Esses gases eram muito usados em refrigeradores, aparelhos de ar condicionado, espumas, aerossóis etc. Em 1987 foi

assinado o Protocolo de Montreal que entrou em vigor em 1989 e objetivou banir a fabricação e o uso de CFC e estabelecer prazos para a sua substituição. A emissão dos produtos químicos nocivos à camada de ozônio diminuiu em mais de 90% mas a ozonoesfera continua sendo destruída pois os gases emitidos antes do acordo permanecem ainda na atmosfera e alguns dos substitutos dos CFCs, embora menos agressivos, também são prejudiciais (Mano et al., 2005; Sinha, R. e Hãder D, 2002; Arnold et al., 1997).

A Agência de Proteção Ambiental (EPA), baseada na diminuição progressiva da camada de ozônio, relata que de 1991 até o ano de 2030 serão diagnosticados aproximadamente 12 milhões de novos casos de câncer cutâneo não-melanoma como carcinomas basocelulares e espinocelulares, especialmente (Neves et al., 2001).

Há muitos mecanismos de defesa para recuperar o DNA (ácido desoxiribonucléico) lesado ou mesmo, destruir uma célula que sofreu mutação. Há no corpo um sofisticado sistema de patrulhamento imunológico que pode detectar e destruir a célula cancerígena. No entanto, genes responsáveis pelos mecanismos de reparo do DNA podem ser alterados permitindo o desenvolvimento de células neoplásicas. Dependendo do tipo de célula, estima-se que sejam necessárias entre três e sete mutações para a conversão de uma célula normal em célula neoplásica (Cucé e Festa Neto, 2001; Mcphee et al., 2007).

O dano direto ao DNA pela exposição solar excessiva causa mutações no código genético. No entanto, apenas 8% dos casos de melanoma desenvolvem mutações no código, a maioria dos casos de melanoma é causada pelo dano indireto ao DNA. O dano direto ao DNA geralmente leva às formas não letais de câncer de pele: carcinomas basocelulares e espinocelulares (Neves et al., 2001).

Apesar da pouca importância em neoplasias viscerais o UV funciona para a pele como um carcinógeno completo. O DNA é muito cromóforo devido às ligações covalentes entre seus pares de bases, captando fótons não refletidos pela superfície cutânea ou não adsorvidos pelo pigmento melânico. Indivíduos albinos são particularmente susceptíveis ao desenvolvimento de carcinomas cutâneos pela ausência total ou parcial deste anteparo promovido pela melanina. A captação fotônica parece induzir um estado de excitação química na molécula muito delicada e complexa do DNA que pode apresentar alterações estruturais que tensionam a cadeia de DNA, provocando deleções e rupturas na estrutura helicoidal em dupla hélice. A formação de radicais livres (OH) e do oxigênio reativo (O₂) parece participar ativamente do processo, distorcendo a conformação do DNA. A função biológica do DNA depende da manutenção da sua arquitetura espacial e do seu perfeito encaixe com as moléculas de RNA mensageiro. A carcinogênese induzida pela radiação UV não se restringe ao efeito direto no DNA. Existem diversas enzimas encarregadas de repará-lo e desde que o processo agressivo não seja contínuo e duradouro demais, a reparação do DNA pode ser efetuada (Neves et al., 2001).

Todas as bases do DNA (ácido contêm estruturas com ligações conjugadas em abundância, o que faz do DNA um excelente absorvedor de radiação UV nas células. Os genes das células são portanto facilmente danificadas pela radiação UV e mutações podem ocorrer subsequentemente. Isto implica que a pele humana exposta à luz solar está continuamente sob a ameaça de acumular danos oncogênicos. O câncer de pele não é induzido imediatamente e ocorre principalmente em idades mais avançadas, o que mostra a impressionante adaptação da pele humana a esse estresse ambiental (Gruijl et al., 2001).

Foi verificado que o dano ao DNA é significativamente maior em peles mais claras, mais sensíveis à radiação ultravioleta do que em peles mais escuras, com maior teor de melanina, e que o dano é gradualmente reparado com o tempo. No entanto, em um estudo de Tadokoro et al., (2003), não foi possível correlacionar o reparo do dano provocado ao DNA após 7 dias da exposição de 200J/m^2 (1 MED) com o teor de melanina ou origem racial ou étnica dos indivíduos. Alguns indivíduos de cada grupo tiveram uma reparação de 100% do DNA em sete dias enquanto outros indivíduos do mesmo grupo tiveram apenas 40% de reparação do dano causado ao DNA. Foi concluído que nenhum tipo de pele é totalmente resistente à exposição de ultravioleta, mesmo em doses muito pequena como a de 1 MED que é a menor dose de UV que causa avermelhamento da pele (eritema). Apesar da melanina poder absorver o UV de forma eficiente na maior parte dos comprimentos de onda e conferir proteção contra danos ao DNA, uma consideração importante é saber se a ação protetora da melanina deriva apenas de sua função de filtro óptico. Apesar da extensão do dano inicial ao DNA após a exposição à radiação UV ser essencial na fotocarcinogênese, a eficiência do reparo do DNA pode ser igualmente importante no controle da passagem de mutações a novas células. (Tadokoro et al., 2003).

A pigmentação da pele afeta muito a incidência de câncer de pele e a função fotoprotetora da melanina na pele é essencial. Em um estudo com 37 pessoas de raças e etnias diferentes (índios, negros, asiáticos, brancos, hispânicos), Tadokoro et al., (2003) estudaram o efeito da radiação ultravioleta no DNA. Os dímeros ciclobutano pirimidina (CPD) e fotoprodutos 6-4 (64PP) são os dois maiores tipos de lesões no DNA resultantes de danos provocados pela radiação ultravioleta e são potencialmente carcinogênicos (Tadokoro et al., 2003). Este mecanismo de mutação do DNA está bem

elucidado e é induzido pelo UVB. O mecanismo de mutação do DNA devido ao UVA ocorre por indução oxidativa mas ainda não está bem claro (Huang et al., 2009).

A Figura 3 mostra a formação de lesões mais tóxicas e mutagênicas do DNA nos dímeros ciclobutano pirimidina pela ação da radiação UV. Os dímeros podem se formar entre duas pirimidinas adjacentes, a figura mostra o dímero timina-timina-ciclobutano-pirimidina (A) e o dímero timina-citosina com sua fotoreativação pela enzima fotolase na presença de luz (B). A Figura 4 mostra a formação dos fotoprodutos 6-4 e de seus isômeros Dewar (Sinha, R. e Hãder D, 2002).

Figura 3 – Mutação no DNA (dímeros) – (Sinha, R. e Hãder D, 2002)

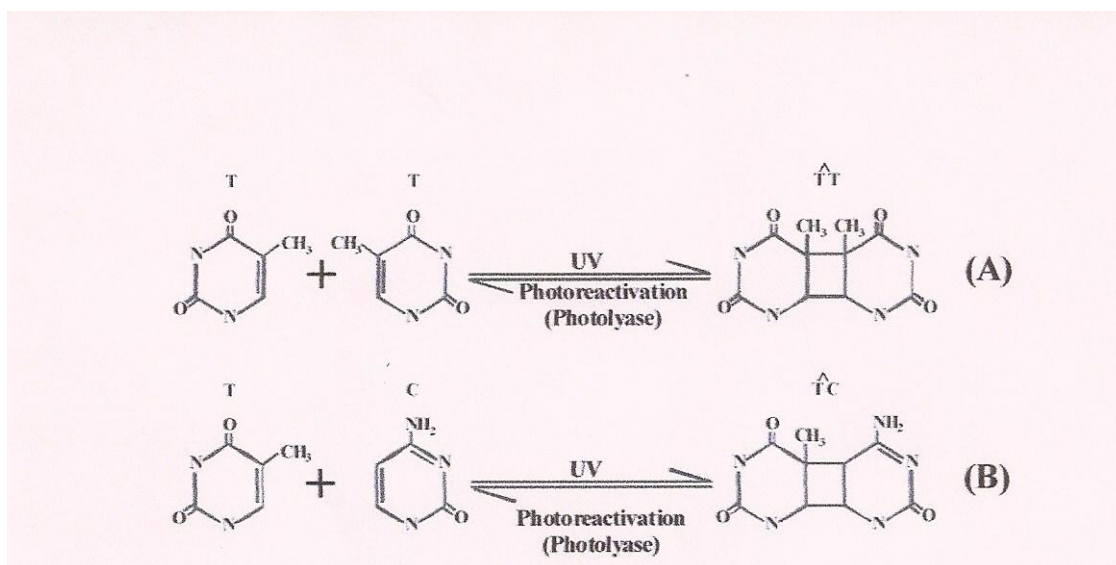
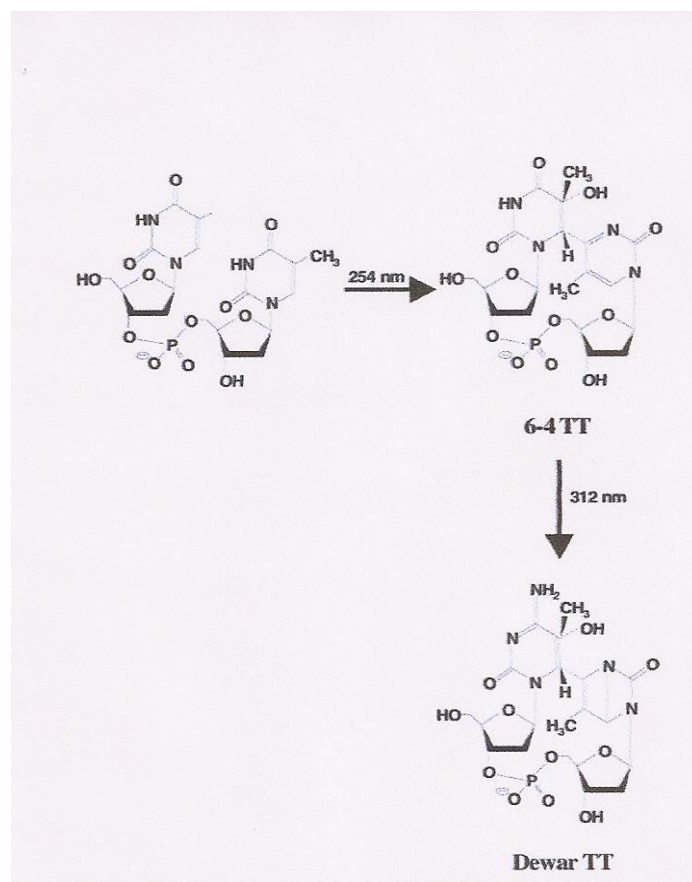


Figura 4 – Mutação no DNA (fotoproduto 6-4)- (Sinha, R. e Hãder D, 2002)



Existe um consenso geral que os carcinomas basocelulares e espinocelulares são predominantemente um resultado do dano direto ao DNA pela interação com a radiação UVB de comprimento de onda na faixa de 280nm a 320nm (Linge, 1996). O melanoma pode ser relacionado à exposição intensa à luz solar durante a infância e está associado à radiação UVA de comprimento de onda na faixa de 320nm a 400nm (Moan et al., 1999). Apesar do estudo de vários autores que concordam que a radiação UV causa câncer de pele, os comprimentos de onda exatos e os mecanismos envolvidos ainda não estão claros (Setlow et al., 1993; Ley, 1997; Noonan et al., 2003; Wang 2001). Acredita-se que a radiação UVB interage diretamente com o DNA para iniciar mutações de carcinomas basocelulares e espinocelulares e o UVA interage de forma indireta, induzindo à produção de radicais livres (Packer, 1994; Scharfettner-Rochanek et al.,

1997). Os radicais livres podem causar dano a proteínas, o que contribui para o envelhecimento precoce da pele. O UVA induz a produção de p53 e dano ao DNA (Burren et al., 1998), instabilidade genômica (Phillipson et al., 2002) e imunossupressão (Dumay et al., 2001; Fitzpatrick et al., 1997).

Apesar do uso extensivo de filtros solares nas duas últimas décadas, a incidência de câncer de pele ainda está aumentando e o papel dos filtros solares na proteção contra esses carcinomas é controverso. O uso do filtro solar reduz a formação de queratose actínica que está ligada aos carcinomas basocelular e espinocelular (Thompson et al., 1993; Naylor et al., 1995). No entanto, vários autores sugerem que o uso de filtros solares está associado ao maior risco do surgimento de melanomas (Autier et al., 1995; Azizi et al., 2000, Vainio e Bianchini, 2000). Isto pode refletir a aplicação inadequada do filtro solar (Stokes e Diffey, 1997; Wulf et al., 1997; Gaughan e Padilla, 1998), falta de durabilidade das aplicações, falta de filtros UVA nos filtros solares combinado com banhos de sol prolongados (Autier et al., 1995) ou a produção de radicais livres reativos ou mutagênicos no próprio creme do filtro solar (Flindt-Hanse et al., 1988; Gasparro, 1993; Knowland et al., 1993). A ligação entre o uso de filtros solares e o surgimento de melanomas ainda é debatido (Huncharek e Kupelnickm 2001; Rigel, 2002; Bigby, 1999).

O fator de proteção solar (FPS) dos filtros solares é um padrão aceito internacionalmente para a eficiência do filtro solar e está baseado apenas na prevenção do eritema (queimadura do sol), que é induzido principalmente pela radiação UVB (Cole, 2001). O eritema, uma resposta inflamatória ao dano direto do sol na pele, é o critério usado pelas pessoas para limitar a exposição ao sol (Autier, 1999). O FPS indica a proteção à carcinogênese induzida por UVB mas não pode ser usada como indicador do dano indireto resultante da exposição à radiação UVA (Haywood et al., 2003).

Mesmo em filtros solares contendo proteção contra a radiação UVA, Haywood et al.,(2003) concluíram que os filtros solares no Reino Unido dão proteção de apenas 55% quando aplicados na dose recomendada de $2\text{mg}/\text{cm}^2$. Usuários de filtros solares com FPS altos podem ter a falsa sensação de segurança contra o câncer de pele provocado pela radiação UVA mas paradoxalmente, podem estar expostos a um maior risco já que o filtro solar basicamente fornece proteção contra a radiação UVB, causadora do eritema (Haywood et al., 2003).

Segundo Huang et al., tanto o UVA como o UVB induzem a mutações no p53 do DNA mesmo em doses pequenas ($1,4\text{ J}/\text{cm}^2$) que equivalem à exposição de 36min durante a manhã na primavera de Sidney. Para doses mais altas de UVA, um maior número de mutações foram encontradas na camada basal da pele do que nas camadas suprabasais. Foram encontradas distintas mutações no p53 em ceratinocitos de diferentes regiões da epiderme. As mutações predominantemente induzidas por UVA na camada basal da epiderme podem ser parcialmente devido à alta intensidade do UVA na luz solar e à maior habilidade do UVA penetrar na base da epiderme (Huang et al., 2009).

Em um estudo realizado em São Paulo pela Dra. Ediléia Bagatin, Petrou, (2009), 32 mulheres entre 40 e 55 anos com peles dos tipos I a II da classificação de Fitzpatrick e com sinais de envelhecimento precoce moderado a avançado devido à exposição solar foram avaliadas. Um grupo utilizou hidratante e filtro solar FPS 60, outro, tomou apenas isotretinoína em cápsulas e um terceiro grupo, tomou a medicação e usou filtro solar. Em termos de avaliação clínica e medidas de viscosidade e elasticidade da pele, o grupo que tomou a isotretinoína obteve resultados ligeiramente melhores. No entanto, este grupo teve uma redução significativa da proteína p53 na epiderme, elemento que aumenta o risco do desenvolvimento de câncer de pele. As pacientes que tomaram a

isotretinoína e usaram filtro solar tiveram uma redução da p53 de 34% enquanto que as que apenas tomaram o remédio tiveram uma redução da p53 de 6%. O estudo concluiu que o uso da isotretinoína é útil na prevenção de lesões pré-cancerosas através da redução da p53 (Petron, 2009).

Os fatores de risco para o desenvolvimento de câncer de pele basocelular estão relacionados à excessiva exposição à luz solar, maior susceptibilidade do indivíduo à não reparação do DNA, exposição a agentes químicos específicos, idade mais avançada uma vez que o sol tem efeito cumulativo na pele, presença de enfermidades genéticas tais como albinismo, xeroderma pigmentoso e síndrome do nevo basocelular entre outras, ter tido um câncer de pele em algum período anterior, sofrer de imunossupressão crônica ou estar com o estado imunológico mais fraco (Arnolds et al., 1990; Fitzpatrick et al., 1997).

A etiopatogenia da carcinogênese pode decorrer de estímulos externos, sejam físicos, químicos ou biológicos e agem de forma cumulativa e são dose dependentes. Alcatrão, benzantraceno, arsênico, piche, 8-metoxipsoraleno, entre outras substâncias, são capazes de promover o primeiro estágio da carcinogênese. Estímulos traumáticos crônicos podem ter uma participação de destaque na carcinogênese cutânea. O carcinoma epidermóide da pele, pode ocorrer em locais de injúria crônica, como úlceras das pernas, cicatrizes viciosas, queimaduras antigas (úlceras de Marjolin), áreas tratadas com radioterapia e infecções crônicas ou de repetição. A tuberculose cutânea (lúpus vulgar) é uma lesão pré-neoplásica clássica (Neves et al., 2001; Diógenes, 1997; Gruijl et al., 2001; Lin e Karin, 2007).

Fatores ambientais ou ocupacionais também podem ser considerados responsáveis pela carcinogênese. Neoplasias cutâneas podem surgir em regiões expostas ao calor contínuo ou em regiões frias e subdesenvolvidas onde pessoas aquecem tijolos

para deitar-se sobre eles. Profissionais da área de saúde que lidam de forma crônica e pouco cuidadosa com radioterapia, raios-X ou radiodiagnóstico são também susceptíveis ao câncer de pele (Cucé e Festa Neto, 2001; Neves et al., 2001).

O câncer é produzido sempre ou quase sempre por uma mutação ou por algum outro tipo de ativação anormal dos gens que controlam o crescimento celular e a mitose da célula. Já foram descobertos até 100 tipos de oncogens, ou gens anormais. Em todas as células existem também os antioncogens específicos. O câncer ocorre quando há perda ou inativação de antioncogens, o que permite a ativação dos oncogens (Gyton e Hall, 2001).

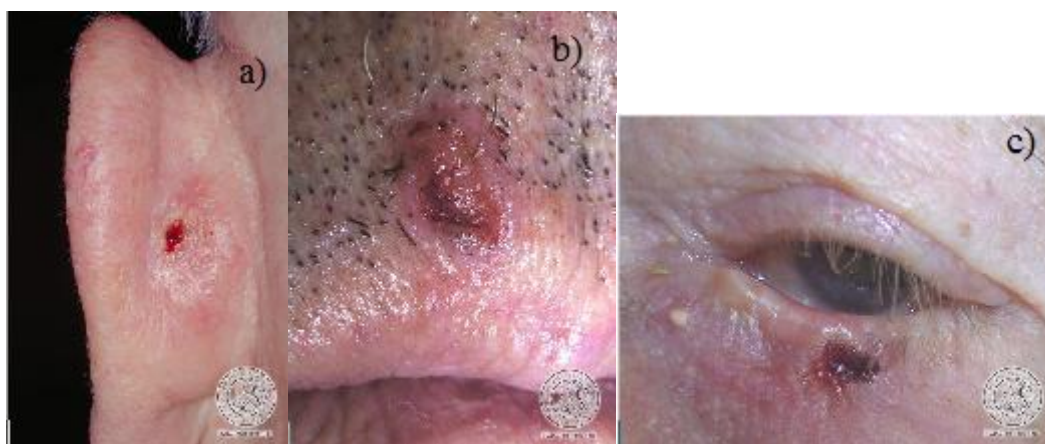
As principais diferenças entre a célula cancerosa e a normal são: i) a célula cancerosa não respeita os limites habituais de crescimento celular; ii) as células cancerosas em geral apresentam uma menor aderência entre si do que as células normais e por isto tendem a se espalhar pelos tecidos e penetrar na corrente sanguínea, sendo transportadas por todo o corpo; alguns tipos de câncer produzem fatores angiogênicos que determinam a neoformação de muitos vasos sanguíneos em seu interior, o que facilita o recebimento de nutrientes necessários para o desenvolvimento do câncer (Gyton e Hall, 2001; Fauci et al., 2001).

2.3 – Carcinoma basocelular

O carcinoma basocelular é o tumor epitelial maligno mais comum e acomete indivíduos de ambos os sexos, sendo mais comum na meia idade, em idosos e em pessoas de pele clara. Em 80% dos casos o carcinoma basocelular aparece na cabeça, em 12% aproximadamente no tronco, 3% nos membros superiores, 2% nos membros inferiores, 0,2% na área genital e os demais em outros locais. A incidência é maior nas áreas expostas às radiações luminosas em pessoas de pele clara que exercem atividades

ao ar livre, esportivas ou profissionais. As diversas formas clínicas do carcinoma basocelular são: nodulocística; ulcus rodens; plano cicatricial; pagetóide; pigmentado tatuado; esclerodermiforme; vegetante; tumor de Pinkus e os que têm formas clínicas evolutivas especiais. O tratamento cirúrgico é o recomendável, sempre com margem de segurança sendo a eletrocoagulação e a curetagem usadas para lesões pequenas (até 1,5 cm) que não sejam do tipo esclerodermiforme. Acompanhamentos de cinco anos mostraram que a cura é possível em 90 a 97% dos casos (Cucé e Festa Neto, 2001; Neves et al., 2001) embora este tipo de carcinoma possa causar grandes deformações nos pacientes. A Figura 5 mostra diferentes tipos de carcinomas basocelular na região do rosto (<http://www.dermis.multimedia>).

Figura 5 – Diferentes tipos de carcinomas basocelular (a) orelhas; (b), supralabial; (c) infra pálpebras (<http://www.dermis.multimedia>).

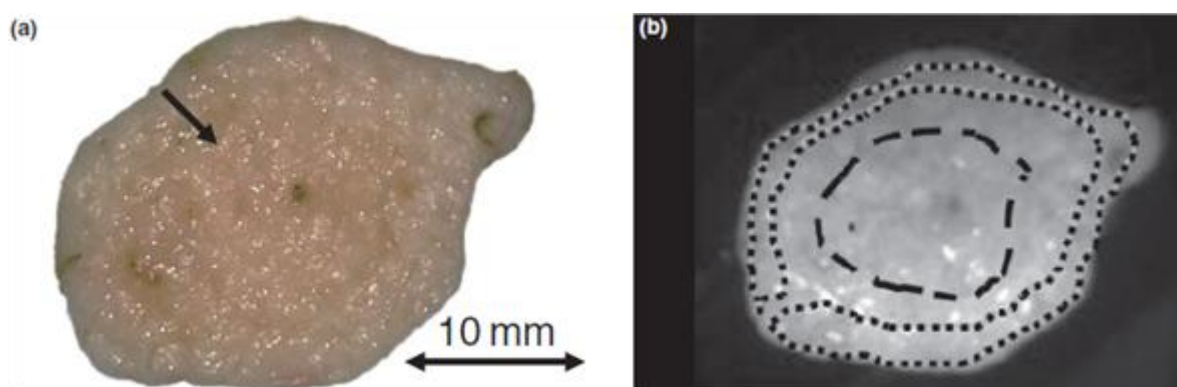


O diagnóstico padrão para o câncer de pele envolve a biópsia de uma amostra para exame histopatológico. Até hoje nenhuma outra técnica para diagnóstico de câncer é tão precisa como o exame histopatológico. No entanto, a biópsia é um procedimento lento, dispendioso, algumas vezes é mutilador e sempre, uma experiência dolorosa para os pacientes (Mogensen e Jemec, 2007). Além disto, lesões múltiplas de câncer de pele

ocorrem em áreas de exposição crônica ao sol e podem ser recorrentes (Ulrich et al., 2007). É muito importante o desenvolvimento de técnicas complementares não-invasivas para a detecção e demarcação, com acurácia, de carcinomas em estágio inicial para limitar o dano causado pelo tumor e evitar a reincidência de lesões extirpadas de forma incompleta (Gambichler et al., 2008). No caso de algumas patologias dermatológicas, apenas 3% das lesões de pele presumidamente benignas são na verdade malignas (Mogensen e Jemec, 2007; Ulrich et al., 2007). A Figura 6 (Galletly et al., 2008) mostra um tumor e as margens de segurança consideradas durante sua extirpação, parâmetro muito importante e que pode receber um valioso auxílio na sua detecção mais segura por imagem infravermelha.

Figura 6 – Margens de segurança na extirpação de um carcinoma basocelular

(a) fotografia de pele recém extirpada onde a seta mostra o carcinoma basocelular; (b) região do carcinoma (tracejada) e pele normal (pontilhada) (Galletly et al, 2008)



A cirurgia de Mohs é uma técnica cirúrgica que permite a extirpação de tumores em camadas cutâneas com as maiores porcentagens de cura. Ao mesmo tempo, permite uma preservação máxima de tecido sadio. Isto é possível graças à supervisão

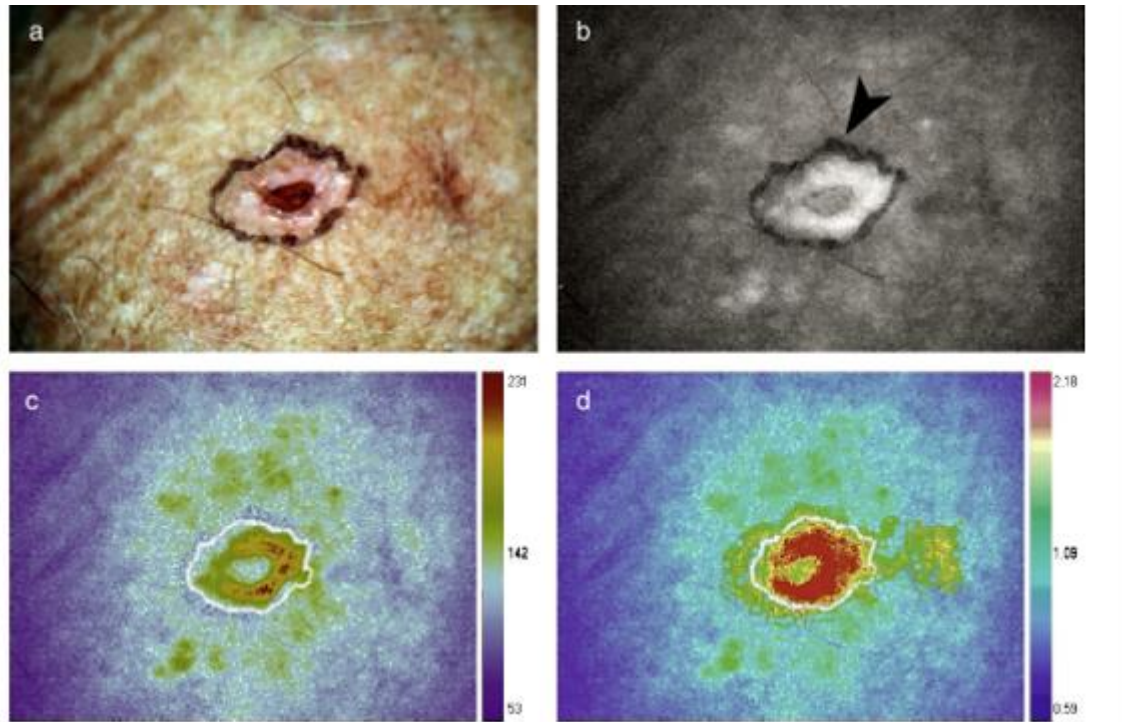
microscópica que possibilita analisar 100% das margens tumorais de cada uma das camadas e desta forma, orientar o cirurgião nas sucessivas persistências tumorais até que ocorra a extirpação completa do tumor (Cuervas et al., 2007; Mikhail, 1991). No entanto, o papel do patólogo na cirurgia de Mohs é de essencial importância, é uma técnica mais lenta que a tradicional e é usada em casos específicos. A reincidência de carcinomas basocelular ou espinocelular na face é significativamente menor quando a cirurgia de Mohs é usada em vez da excisão cirúrgica (Smeets et al., 2004). Segundo o Dr Leboit, professor de patologia clínica e dermatologia da Universidade da Califórnia, a maioria dos cirurgiões que utiliza a técnica de Mohs têm grande habilidade na retirada de carcinomas basocelulares ou espinocelulares. No entanto, no caso de melanoma que apresenta mudanças sutis, especialmente em peles de pessoas mais idosas e que apresentam bastante dano na pele devido à exposição ao sol, é muito difícil detectar essas mudanças e reconhecer apenas o melanoma durante a cirurgia de Mohs. Assim, nesses casos, alguns médicos que usam a cirurgia de Mohs para remover o melanoma, usam ainda a margem de segurança padrão de 5 mm (Melville, 2009).

Estudos mostram que a cirurgia de Mohs para carcinomas basocelulares e espinocelulares tem um percentual de cura de 97 a 99% enquanto que a excisão cirúrgica tem um percentual de cura de 92% (Petron, 2009). Terapias tópicas tais como o uso do imiquimod ($C_{14}H_{16}N_4$) podem ser usadas em carcinomas basocelulares superficiais com percentual de cura entre 75 e 85% embora procedimentos cirúrgicos tenham maior percentual de cura. No entanto, se o paciente se recusa a fazer a cirurgia ou se não está apto por qualquer motivo, o uso do imiquimod ou outro medicamento pode ser a melhor opção (Petron, 2009). Em outro estudo realizado com 10 pacientes, Festa Neto mostrou que todos os pacientes responderam à medicação aplicada diariamente durante 23 dias com o desaparecimento das lesões (Festa Neto, 2002).

Várias estratégias não-invasivas de tratamento têm sido desenvolvidas nos últimos anos mas nenhuma técnica pode ainda ser usada para substituir a necessidade do exame histopatológico, método mais seguro (Mogensen e Jemec, 2007). O uso da imagem infravermelha, objeto deste estudo, é mais uma técnica em potencial, de baixo custo e não-invasiva no diagnóstico e acompanhamento do tratamento de câncer de pele e de outras enfermidades mas que no entanto necessita ser mais explorada na área de medicina.

A imagem fluorescente e a microscopia óptica (confocal, de contraste de fase em microscopia de raio-x) têm sido bastante usadas em estudos de busca por métodos não-invasivos para o diagnóstico de carcinomas. Gambichler et al. (2008), compararam em um método não-invasivo o diagnóstico clínico com o diagnóstico fluorescente de pacientes com carcinoma basocelular e concluíram que o diagnóstico clínico é mais sensível. Nas fotos para o diagnóstico fluorescente o tumor foi recoberto por um creme contendo 20% de ácido aminolevunílico (ALA) e após 3h foram tomadas as fotos. A Figura 7 mostra a comparação da aparência do carcinoma da testa de um homem de 59 anos onde pode ser notado que o tumor é maior no diagnóstico clínico do que no fluorescente. A terapia fotodinâmica baseada em ALA é bem conhecida no tratamento de câncer de pele superficial e a dose de exposição de ALA afeta o crescimento de células (Gambichler et al., 2008).

Figura 7 – Comparação entre diagnóstico clínico e fluorescente de tumor (a) imagem digital de um carcinoma basocelular na testa de um homem; (b) margem da lesão pintada de preto; (c) lesão após aplicação de ALA; (d) identificação da lesão suspeita (Gambichler et al., 2008)



Galletly et al., obtiveram melhores resultados que o da imagem fluorescente com o uso da imagem de tempo de vida fluorescente (fluorescence lifetime imaging - FLIM) que mede a taxa de decaimento da fluorescência em cada ponto da imagem após excitação com laser e plota a distribuição de tempo de vida de fluorescência. O tempo de vida de fluorescência da área de pele com o carcinoma é menor que o da pele normal. Foi concluído que o FLIM detecta bem a área com o tumor mas sendo um método invasivo, utiliza excisões de biópsias e portanto não a substitui (Galletly et al., 2008).

A literatura aponta a microscopia de raio-x com contraste de fase, onde imagens

são tomadas usando raio-x coerente de uma fonte de luz síncroton para a identificação de carcinomas (Son et al., 2008). Imagens histopatológicas de carcinomas basocelular obtidas através da microscopia de raio-x com contraste de fase fornece um aumento de 200 vezes e mais detalhes do que pode ser visto em microscopia óptica convencional. No entanto, o método é invasivo e não substitui a biópsia para diagnóstico (Son et al., 2008).

Um estudo de Son et al. (2007), utiliza blocos de amostras parafinadas de pacientes com carcinoma basocelular para exame por microscopia de raio-x usando contraste de fase síncroton, método invasivo.

Em um trabalho de revisão da literatura, Ulrich et al., 2007, listaram alguns métodos não-invasivos usados como ferramentas para o diagnóstico de câncer de pele do tipo não-melanoma. Os autores citam como método não invasivo a dermoscopia que utiliza uma lente com luz polarizada que alcança ampliações de apenas 6 a 100 vezes, insuficiente para um diagnóstico acertado. O ultrassom de alta frequência (20-100MHZ) tem penetração e resolução dependentes da frequência e não alcança o nível celular e portanto, subtipos histológicos de tumores da pele não podem ser distinguidos. A tomografia óptica de coerência é outra técnica que tem o princípio comparável ao da técnica do ultrassom mas em vez de ondas de ultrassom longitudinal, é usada a luz infravermelha, o que resulta em melhor resolução axial e maior penetração embora detalhes celulares também não possam ser observados. A microscopia confocal *in vivo* é baseada na detecção de um contraste exógeno ou endógeno em tecidos e esta pode ser de fluorescência ou de refletância para uso em dermatologia. Os autores concluem que a microscopia confocal no modo de refletância é uma técnica não-invasiva muito promissora para o diagnóstico de carcinoma basocelular pois tem sensibilidade e especificidade de 95,7 a 100%. O sistema comercial disponível nos EUA e Alemanha

de microscopia confocal de refletância utiliza um laser para a iluminação do tecido (830 nm), tem penetração de 200-250 μm , resolução de 0,5 a 1,0 μm e resolução axial (espessura da seção) de 3-5 μm que é comparável à rotina de histologia (Ulrich et al., 2007).

McIntosh et al., (2001), estudaram a utilização do espectro na região do infravermelho para o diagnóstico de lesões de pele, inclusive o carcinoma basocelular (McIntosh et al., 1999; McIntosh et al., 2001). Apesar do método ser não-invasivo e poder detectar lesões que não aparecem na pele normal através dos comprimentos de onda característicos de ligações químicas presentes nas anomalias, as diferentes lesões tais como carcinoma basocelular, espinocelular, escamoso, nevo ou melanoma não puderam ser distinguidas (McIntosh et al., 1999).

Com os avanços recentes, tecnologias de imagens ópticas têm potencial para se tornar poderosas ferramentas clínicas para diagnósticos objetivos e não-invasivos, para monitoramento de terapias e para o direcionamento de tratamentos. Os recentes desenvolvimentos da imagem de espectroscopia visível e de infravermelho, da imagem espectral, da tomografia óptica de coerência, da imagem confocal, da imagem molecular e da imagem espectral dinâmica têm permitido a visualização de microestrutura de tecidos e permitido quantificar o mapeamento de substâncias exógenas e endógenas de enfermidades específicas. (Balas, 2009).

2.4 - Termometria

Além da resolução óptica e térmica de uma câmera infravermelha, outros fatores afetam a qualidade dos resultados obtidos. A emissividade é uma medida da eficiência da radiação e absorção superficial. Assim, a caracterização de superfícies como a pele humana com aparatos ópticos na faixa do infravermelho é altamente

influenciada por sua emissividade. Temperaturas da pele podem variar de forma errada ou podem ser registradas de forma incorreta quando termômetros sem contato ou câmeras de infravermelho são usadas com considerações erradas da emissividade da pele (Villaseñor-Mora et al., 2009). A emissividade da pele humana depende de vários parâmetros tais como temperatura, umidade, gordura, contaminação e rugosidade, especialmente na faixa espectral considerada para a medida. Vários autores determinaram a emissividade da pele humana saudável, há métodos diretos e indiretos para efetuar as medidas. O método direto mais comum é o que usa a razão da energia emitida pelo corpo em estudo e a energia emitida por um corpo negro à mesma temperatura. Apesar da simplicidade do método, a maior inconveniência é determinar a diferença entre um corpo negro e um corpo negro ideal (Villaseñor-Mora et al., 2009).

Os métodos indiretos para medir a emissividade não utilizam o corpo negro mas aplicam a lei de Kirchoff. Nesses métodos, uma dada energia é projetada em uma superfície e, considerando as energias transmitida, refletida e absorvida, a emissividade pode ser calculada através de prévio conhecimento da transmissividade, refletividade e absorvidade.

$$\varepsilon = 1 - \rho \quad (\text{Lei de Kirchoff}) \quad (1)$$

onde, ε = emissividade; ρ = refletividade sendo que:

$$\rho = \text{energia refletida/energia projetada}$$

Steketee (1973) reportou uma emissividade da pele saudável de $0,98 \pm 0,01$ na faixa de $3\mu\text{m}$ a $14\mu\text{m}$ e concluiu que a pigmentação não afeta este valor. Togawa reportou a emissividade da pele da mão como sendo de $0,972 \pm 0,004$ para a faixa de 8

μm a $14 \mu\text{m}$. Villaseñor-Mora et al., (2009), concluíram em seu estudo que a emissividade da pele saudável medida pelo método indireto de feixe de laser de CO_2 é de $0,976 \pm 0,006$ enquanto que a emissividade da pele medida pelo método direto usando um corpo negro teórico é de $0,978 \pm 0,008$, valores muito semelhantes. Os desvios padrões de 0,008 e 0,006 indicam que a variabilidade devido a propriedades individuais da pele é mínima a $10,6 \mu\text{m}$. Segundo vários autores (Steketee, 1973; Togawa, 1989; Togawa e Saito, 1994), a emissividade da pele saudável na faixa de $8 \mu\text{m}$ a $14 \mu\text{m}$ é praticamente constante. Não foram encontrados trabalhos sobre medidas da emissividade da pele com qualquer tipo de lesão.

Em outro estudo, Villaseñor et al., (2008), mostram que através da aplicação de um protetor solar na pele antes da realização da termografia, o contraste de veias subcutâneas das mãos é melhorado em 453% e 300% após aproximadamente 1 min e 6 min de aplicação, respectivamente. Esse procedimento é inócuo, rápido e de baixo custo e pode melhorar o contraste de imagens infravermelha de câncer de mama (Villaseñor et al., 2008).

Neste trabalho é feita a análise matemática do processo de transferência de energia por radiação. O corpo humano em um ambiente termicamente neutro troca calor de uma forma que perde 60% do calor por radiação, 25% por evaporação, 12% por convecção e 3% por condução (Villaseñor et al., 2008). No entanto, da superfície da pele até o sensor de infravermelho, a transferência de energia ocorre por radiação (Ryer, 1998).

A radiância da pele humana é uma função exponencial da temperatura da superfície que, por sua vez é influenciada pelo grau de perfusão de sangue na pele (Schaefer et al., 2009). A imagem térmica é portanto adequada para detectar mudanças na perfusão do sangue que pode ocorrer devido a inflamação, angiogenesis ou outra

causa. Distribuições de temperatura assimétricas assim como a presença de pontos frios ou quentes são fortes indicadores de disfunções (Schaefer et al., 2009).

As mitocôndrias são chamadas de “centrais elétricas” da célula, sem elas as células seriam incapazes de extrair quantidades significativas de energia dos nutrientes e por conseqüência, praticamente todas as funções celulares se interromperiam. As mitocôndrias variam de tamanho e forma e se encontram no citoplasma em um número muito variável, dependendo da quantidade de energia que a célula requer. A cavidade interna da mitocôndria contém uma grande quantidade de enzimas dissolvidas necessárias para a extração de energia dos nutrientes. Estas enzimas atuam em conjunto com enzimas oxidativas para produzir a oxidação dos nutrientes, produzindo CO₂ e água, ao mesmo tempo que libera energia. A energia liberada é empregada para sintetizar o trifosfato de adenosina (ATP), substância altamente energética. O ATP é posteriormente transportado para fora da mitocôndria e se difunde por toda a célula para liberar sua energia, onde for necessário para efetuar as funções celulares (Guyton e Hall, 2001). Como a célula cancerosa é maior que a normal e possui mais vasos sanguíneos, consome mais energia e por esta razão há aumento de temperatura local que pode ser detectada pela câmera de infravermelho.

Uma inflamação é uma resposta imunológica a um dano causado a um tecido e é caracterizada pela vermelhidão, inchaço, dor e pelo aumento do fluxo sanguíneo que acarreta em aumento de temperatura (site Biology Pages, 2010). Assim, evidentemente nem todos os pontos onde há um aumento de temperatura no corpo podem ser associados a um câncer.

A imagem infravermelha é adequada na detecção de câncer de mama, principalmente quando o tumor está no seu estágio inicial e em tecido denso, desde que um equipamento bem calibrado e de boa capacidade seja utilizado. Segundo Keyselingk

et al., (2000), o tamanho médio de tumores que podem ser detectados na mamografia é de 1,66 cm enquanto que na termografia é de 1,28 cm. Tumores pequenos podem ser identificados com o uso da termografia devido à alta atividade metabólica de células de câncer, o que leva a um aumento da temperatura local que pode ser detectada no infravermelho. No caso de câncer de mama, uma abordagem efetiva para automaticamente detectar um tumor é estudar a simetria entre a mama direita e a esquerda. No caso da presença de câncer, o tumor vai recrutar vasos sanguíneos resultando em pontos quentes e em uma mudança do padrão vascular e portanto, em uma assimetria entre as distribuições de temperatura das duas mamas. Por outro lado, simetria tipicamente identifica padrões saudáveis (Schaefer et al., 2009).

A temperatura dos tecidos profundos do corpo (temperatura central), permanece quase constante com uma margem de $\pm 0,6$ °C, salvo quando há uma enfermidade febril. Em ar seco, se uma pessoa sadia for exposta nua a 13 °C ou a 54 °C sua temperatura central se manterá praticamente constante devido aos mecanismos que controlam a temperatura corporal e constituem um maravilhoso sistema regulador. Por outro lado, a temperatura cutânea varia com a temperatura do meio ambiente pois a pele perde calor com o meio ambiente através de convecção (correntes de ar), condução (atmosfera e objetos), evaporação e radiação (Guyton e Hall, 2001). A temperatura de pele varia também com fatores fisiológicos tais como digestão, ciclo menstrual e gravidez (Quek et al., 2010).

2.5 – Objetivos

A revisão bibliográfica realizada mostra que a imagem infravermelha de alta resolução ainda é uma ferramenta emergente de diagnóstico e monitoramento de tratamento em medicina, a despeito de ser utilizada desde meados da década de 1950.

No entanto, é um campo bem estabelecido em engenharia. A principal razão para esse contraste é a falta de mecanismos concretos em medicina para associar leituras de temperatura de pele aos fenômenos fisiológicos, uma vez que a temperatura da superfície exposta do corpo é altamente dependente das condições metabólicas humanas e das condições ambientais. Assim, maneiras de normalizar as leituras de temperatura para qualquer localidade seriam de grande utilidade em medicina. Além disso, a possibilidade de propor metodologias concretas que eliminassem a subjetividade da interpretação das medições poderia auxiliar no estabelecimento da imagem infravermelha em medicina como uma técnica confiável. Com base nos fatos apresentados, os objetivos desta Dissertação são definidos a seguir.

2.5.1 – Objetivo Geral

Estudar a viabilidade da imagem infravermelha ser utilizada como uma ferramenta de diagnóstico e acompanhamento de tratamento de carcinoma basocelular.

2.5.2 – Objetivos específicos

- Proposição de uma metodologia normalizada para a análise da imagem infravermelha.
- Definição da faixa de normalidade para a temperatura superficial da pele.
- Avaliação da aplicação da metodologia adotada para a identificação de carcinoma basocelular através da imagem infravermelha.
- Avaliação da metodologia adotada como ferramenta para melhor definição da margem de segurança para a extirpação de uma lesão do tipo carcinoma basocelular.

CAPÍTULO III

3. Materiais e Métodos

3.1 – Método dos gradientes conjugados

O princípio da conservação da energia estabelece que para qualquer intervalo de tempo, a variação de energia de um sistema resulta da troca de energia ou massa com o exterior, sendo que a variação de energia do sistema é igual e oposta à variação da energia externa. Considerando que o sistema é a região da pele de um indivíduo onde está o carcinoma basocelular, sua variação de energia é o resultado da troca de massa e energia com o ambiente e o resto do corpo do indivíduo. Assim, como a energia é diretamente relacionada à temperatura, uma metodologia geral para a interpretação das leituras da pele de um indivíduo deve considerar a temperatura ambiente e o metabolismo do indivíduo (Vargas et al., 2009).

A definição de uma variável adimensional (θ) que combina a temperatura local medida com a temperatura do corpo e a ambiente é interessante pois normaliza a leitura das temperaturas, independentemente das unidades da medida, da temperatura do corpo ou da ambiente (Vargas et al., 2009).

A interpretação das leituras da câmera infravermelha é feita, portanto, através de uma temperatura adimensional, θ , que combina a temperatura local medida com a temperatura do corpo e a temperatura ambiente, de acordo com a seguinte equação:

$$\theta = \frac{T - T_{\text{ambiente}}}{T_{\text{corpo}} - T_{\text{ambiente}}} \quad (2)$$

Em análise numérica, os métodos de gradientes conjugados têm despertado muito interesse para a resolução de problemas de minimização sem restrições de grande porte, devido à sua grande vantagem de não precisar guardar qualquer matriz, obtendo com isso um baixo custo computacional (Andrade et al., 2000; Cunha, 2003), comparando gradientes durante a solução do problema matemático. Inspirado nessa metodologia, neste trabalho propõe-se o uso de uma metodologia de gradientes conjugados de temperaturas medidas na superfície corporal, a fim de inferir de forma objetiva diferenças entre a resposta normal esperada da pele e a resposta em presença de alguma anormalidade fisiológica.

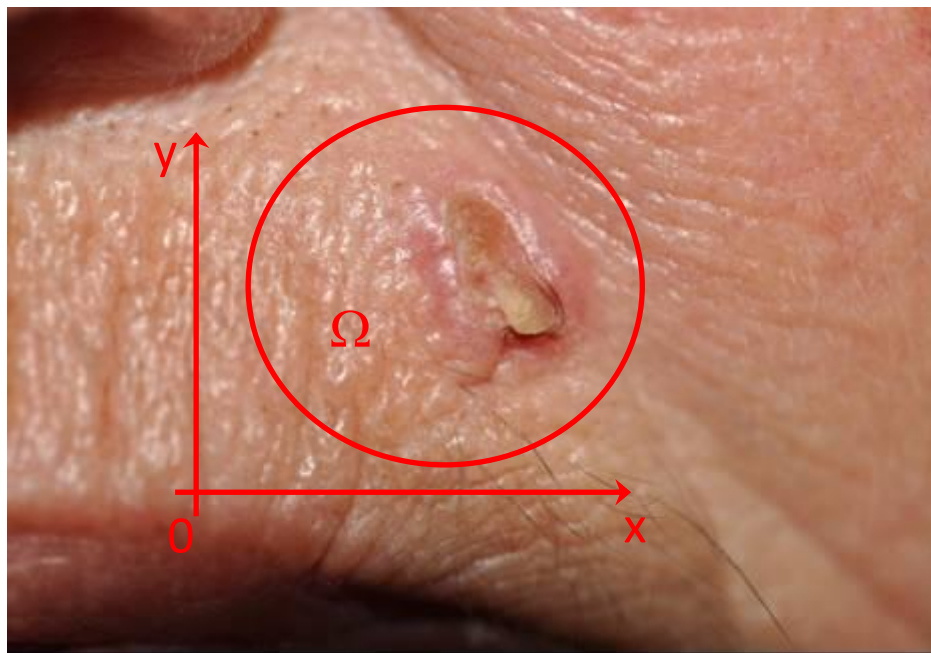
A proposta desta Dissertação para uma metodologia de gradientes conjugados para análise da imagem infravermelho em medicina consiste de:

1. Definir uma região de análise na superfície corporal do indivíduo, que envolva o ponto de interesse (e.g., lesão, articulação), i.e., a região afetada, conforme mostra a Fig. 8, em que um círculo ou linha poligonal define um domínio Ω com relação a dois eixos cartesianos x e y ;
2. Cada região apresenta um campo de temperaturas adimensionais, que depende de x e y , i.e., $\theta(x, y)$. Utilizando o teorema do valor médio por integrais, a temperatura adimensional média para a região inteira de interesse é conseqüentemente avaliada por:

$$\bar{\theta} = \frac{1}{A_{\Omega}} \iint_{\Omega} \theta(x, y) \, dx dy = \frac{\bar{T} - T_{\text{ambiente}}}{T_{\text{corpo}} - T_{\text{ambiente}}} \quad (3)$$

Onde, A_{Ω} é a área da região afetada e se assume que T_{ambiente} e T_{corpo} permanecem aproximadamente constantes durante as medições.

Figura 8 – Definição da região de interesse para medição do campo de temperaturas.



3. A Equação (2) define a grandeza a ser obtida através das leituras de temperatura da superfície corporal com uma câmara infravermelha, por toda a região de interesse, e através da medição das temperaturas ambiente e central do corpo do indivíduo;
4. A câmara infravermelho informa a temperatura dimensional média, \bar{T} , e as temperaturas máxima e mínima da região de interesse. Assim, é possível obter $\bar{\theta}$ por um cálculo simples, utilizando a Eq. (3). A proposta desta metodologia é

- utilizar a temperatura máxima, θ_{\max} , para regiões afetadas e $\bar{\theta}$ para regiões da superfície corporal de aspecto normal. Esta proposta se deve ao fato de terem sido observados gradientes de temperatura significativos em regiões afetadas (com lesão) e temperatura praticamente uniforme em regiões de aspecto normal;
5. A discussão antes da apresentação Eq. (1), que calcula a emissividade de uma superfície informa que os instrumentos (e.g., câmara infravermelha) medem a radiação refletida pela superfície de análise e transformam essa grandeza em uma leitura de temperatura. No entanto, para isso o instrumento requer a informação do valor da emissividade da superfície. Apesar de Steketee (1973) ter reportado para seres humanos um valor de emissividade de $0,98 \pm 0,01$ na faixa de $3\mu\text{m}$ a $14\mu\text{m}$, outros autores reportaram diferentes valores, e observa-se que mesmo pequenas variações nesse valor podem acarretar erros consideráveis (da ordem de 2 a 3 °C) no valor absoluto da temperatura local na superfície em análise (Bejan, 1993). De fato, nos experimentos iniciais deste trabalho, constatou-se um erro sistemático na medição da temperatura local da pele medida com a câmara IV (usando $\varepsilon = 0,98$) e sensor de temperatura posicionado diretamente em contato com o mesmo local. Assim, para solucionar o problema, tomou-se a decisão de realizar a análise por gradientes de temperatura entre duas regiões. Desta maneira, o erro sistemático de calibração do instrumento é cancelado e permanece apenas a incerteza da medição de temperatura com o instrumento. Portanto, definindo duas regiões quaisquer, 1 e 2, analisa-se a diferença de temperatura adimensional entre elas, conforme se segue:

$$\Delta\theta = (\theta_1 - \theta_2) \pm U_{\Delta\theta} \quad (4)$$

onde $U_{\Delta\theta}$ é a incerteza da medição, a ser determinada de acordo com metodologia apresentada na próxima seção deste capítulo.

6. Finalmente, com base na simetria bilateral dos seres humanos, espera-se que a temperatura em um ponto qualquer da pele seja muito próxima da temperatura no ponto simétrico em relação ao eixo de simetria do corpo humano. Assim, para uma pele normal, espera-se que $\Delta\theta$ calculado com a Eq. (4) para dois pontos simétricos seja muito próximo de zero. Portanto, espera-se, para um ponto da pele com anomalia fisiológica presente, que $\Delta\theta$ calculado com a Eq. (4) se distancie de zero.

3.2 – Análise de incertezas e faixas de normalidade

As incertezas das medições de temperatura realizadas foram calculadas segundo critérios preconizados pela *American Society of Mechanical Engineers, ASME* (Editorial, 1993). A incerteza é, portanto, obtida por:

$$U_T = \sqrt{P_T^2 + B_T^2}, \quad (5)$$

onde B_T é o erro intrínseco do equipamento, especificado pelo fabricante, P_T é o limite de precisão das medições, calculado como 2 vezes o desvio padrão de todas as medições realizadas. U_T é a incerteza das medidas de temperatura via infravermelho.

Com base na Equação (2), verifica-se que:

$$U_{\Delta\theta} \cong \frac{U_{\Delta T}}{T_{\text{corpo}} - T_{\text{ambiente}}} \quad (6)$$

onde se assume que T_{ambiente} e T_{corpo} permanecem aproximadamente constantes durante as medições.

Para as faixas de normalidade, $P_T = 2\sigma$ e predomina em relação a B_T , pois a amostra contém vários indivíduos. No caso de um paciente, a margem de erro é calculada somente com B_T , conforme se segue:

$$U_{\Delta\theta} = \frac{2B_T}{T_{\text{corpo}} - T_{\text{ambiente}}} = 0,0174 \quad (6 \text{ a})$$

Onde $B_T = 0,1 \text{ } ^\circ\text{C}$, $T_{\text{corpo}} = 36,5 \text{ } ^\circ\text{C}$ e $T_{\text{ambiente}} = 25 \text{ } ^\circ\text{C}$.

A região afetada pelo carcinoma basocelular foi considerada como um círculo ao redor da lesão de diâmetro entre 4-10 mm, dependendo da área afetada. A Figura 9 mostra um termograma de um paciente com uma lesão em uma área onde a região simétrica pode ser identificada. Nestes casos, faz-se a avaliação de

$$\Delta\theta = \left| \theta_{\text{lesão}} - \theta_{\text{região simétrica}} \right| \quad (7)$$

onde se toma o valor da diferença em módulo, pois é indiferente a ordem com que se faz a subtração.

Figura 9 – Termograma de paciente com lesão e sua região simétrica.



Nos casos onde a lesão se encontrava no eixo de simetria do corpo, a região da lesão foi denominada de 1 e duas regiões simétricas foram designadas de regiões 2 e 3 respectivamente. A região 2 correspondeu ao lado direito da lesão e a 3, correspondeu ao lado esquerdo simétrico à região 2. A Figura 10 mostra um termograma de paciente com uma lesão no eixo de simetria do corpo e os círculos marcam as regiões das avaliações. Nestes casos, calcula-se:

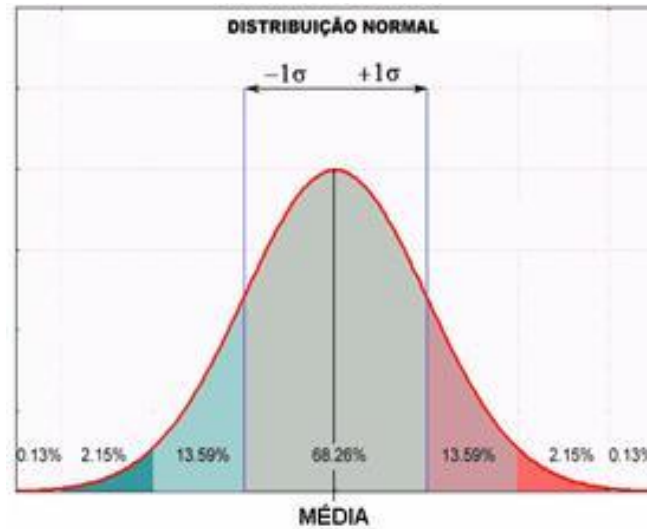
$$\Delta\theta_{12} = \theta_1 - \theta_2 \quad \text{e} \quad \Delta\theta_{13} = \theta_1 - \theta_3 \quad (8)$$

Figura 10 – Termograma de paciente com lesão em região no eixo de simetria do corpo.



A faixa de normalidade, ou seja, a faixa de temperaturas da pele normal foi calculada assumindo que a população segue uma distribuição normal unimodal simétrica de temperaturas conforme mostra a Fig. 11. Essa hipótese permite dizer que 95 % dos valores de temperatura encontram-se a uma distância da média inferior a duas vezes o desvio padrão e que 68 % das ocorrências se concentram na área do gráfico demarcada por um desvio padrão à direita e um desvio padrão à esquerda da linha média, como mostra a Fig. 11 (WIKIPEDIA, 2010).

Figura 11 - Distribuição normal perfeita conforme desvio padrão (Lana, 1996)



Foram feitos termogramas de 7 indivíduos sadios e foram determinados os $\Delta\theta$ de várias regiões do corpo (bochecha, nariz, testa, braço, antebraço e regiões supralabial, infralabial, supraciliar e intercostal). Foi calculado o desvio padrão de cada região do corpo e para representar 95 % da população, a faixa de normalidade foi definida como:

$$\Delta\bar{\theta} \pm 2\sigma \quad (9)$$

onde σ representa o desvio padrão das 7 medições realizadas.

No cálculo foram usadas as seguintes equações para obter a média e o desvio padrão amostral (σ):

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{n} \quad (10)$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \quad (11)$$

Para os casos onde a lesão estava no eixo de simetria do corpo, a comparação com os indivíduos normais foi através da comparação com $\Delta\bar{\theta}_{13} \pm 2\sigma$ e $\Delta\bar{\theta}_{12} \pm 2\sigma$. Nos demais casos a comparação dos pacientes com a dos indivíduos normais foi feita com $\Delta\bar{\theta} \pm 2\sigma$, i.e., a faixa de normalidade correspondente à região de análise.

3.3 - Materiais

As imagens infravermelhas foram obtidas com o uso de uma câmera SAT-S160, mostrada na Fig. 12, com resolução espacial angular de 2,2 mrad, 160 x 120 pixels e precisão de temperatura reportada pelo fabricante de ± 2 °C e uma resolução de temperatura de 0,1 °C. A câmera possui um detector do tipo “uncooled focal plane” que atua na faixa espectral de ondas eletromagnéticas entre 7,5 e 14 μm , o que corresponde à faixa do infravermelho distante (FIR). A distância usada nas imagens foi de 1 m da região de interesse. A emissividade da pele foi considerada como 0,98.

Figura 12 – Câmera infravermelha utilizada nos experimentos (Dias, 2007)



Fotos digitais das lesões foram tomadas antes da tomada de imagens infravermelha com uma câmera Nikon D90 com lentes AF-S Micro Nikkor 60mm f/2.8G ED.

As temperaturas dos corpos dos indivíduos (pacientes ou voluntários) foram medidas com um termômetro digital Thermoscan Instant Thermometer no canal auditivo (equivalente à temperatura oral). A temperatura ambiente foi medida por um termômetro digital.

Todos os pacientes utilizados neste estudo assinaram o termo de consentimento do Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da UFPR e tinham o diagnóstico comprovado por biópsia de carcinoma basocelular. Um grupo de voluntários saudáveis foi utilizado para análise de temperaturas normais do corpo. Os termos de consentimento estão mostrados nos Apêndices desta Dissertação.

CAPÍTULO IV

4 – Resultados e Discussão

Há câmeras de infravermelho de vários tipos e preços no mercado (Fauci et al, 2001; Cheng et al., 2009). As câmeras que possuem alta resolução térmica e óptica têm custo elevado. Segundo Marcos Brioschi, presidente da Sociedade Brasileira de Termologia (SOBRATERM), a resolução da câmera infravermelha para a área médica deve ser de 320 x 240 pixels. Mesmo havendo uma boa resolução térmica da câmera de IV, se não houver uma boa resolução óptica, a imagem infravermelha não pode ser sobreposta à imagem de uma câmera digital, onde a lesão é bem definida, pois a nitidez da imagem é baixa, o que dificulta ao médico delimitar visualmente com a ajuda da imagem infravermelha uma margem de segurança melhor que a usual. Mesmo assim, conforme discutido no capítulo III desta Dissertação, o valor de emissividade da pele com pequenas variações entre indivíduos, pode vir a acarretar erros significativos na medição da temperatura local na superfície da pele, que é sistemático. Para uma proposta de medição de temperaturas de valor baixo, próximas de 36,5 °C, erros de 2 a 4 °C podem comprometer o diagnóstico. Tais erros não são importantes nas análises estruturais de engenharia, em que as temperaturas dos sistemas atingem e até ultrapassam a casa dos 1000 °C.

O uso de marcadores de tinta na pele demarca bem o local da lesão para a biópsia, mas não aparecem na imagem infravermelha. O uso de marcadores de outros materiais (metálicos ou poliméricos) para localização da lesão na imagem infravermelha

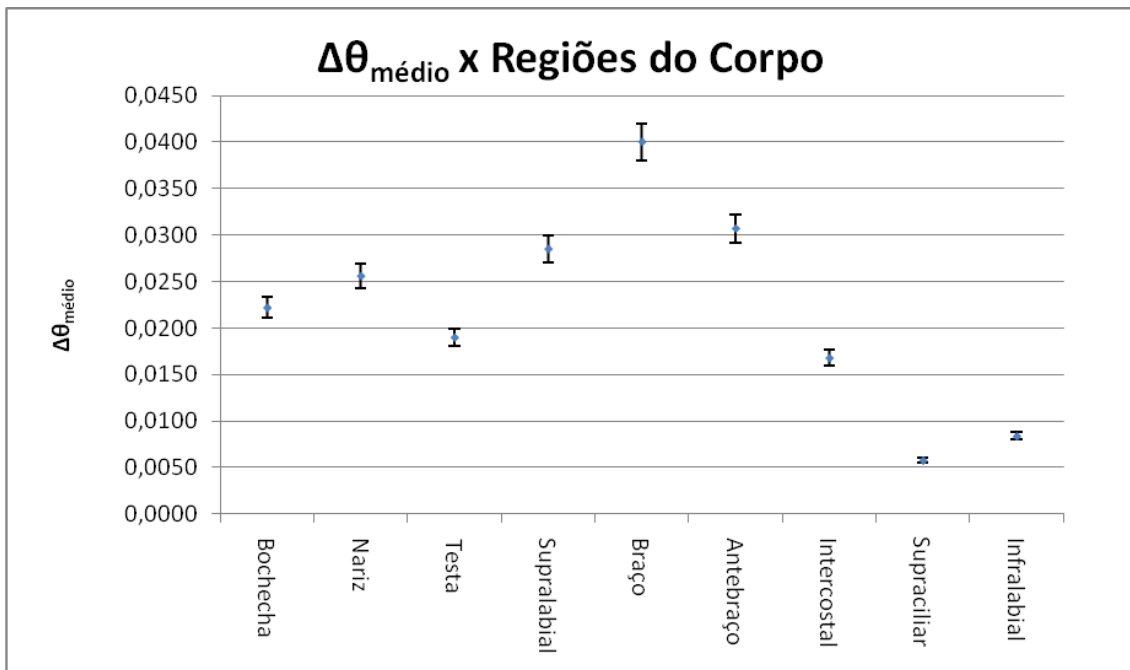
interfere no exame do ponto de vista de transferência de calor, pois interage energeticamente com a superfície de contato, alterando a temperatura original da pele.

Por todas as razões apresentadas, espera-se que a utilização do método dos gradientes conjugados permita que mesmo com o uso de uma câmera com resolução mais baixa de 160 x 120 pixels, equipamento mais acessível para a maioria das clínicas (ou com qualquer câmara que apresente um erro sistemático de calibração da emissividade ou de resolução), seja possível utilizar de maneira confiável a tecnologia infravermelha na área médica.

4.1 – Determinação das faixas de temperaturas normais do corpo

O Gráfico 1 mostra o $\Delta\bar{\theta}$ de 9 regiões do corpo de 7 indivíduos saudáveis. Para cada ponto foi usada uma barra de erro de 2σ da região para representar 95% da população que segue uma distribuição normal de temperatura nas diversas regiões do corpo. Pode ser verificado que há uma variação de $\Delta\bar{\theta}$ pequena em todas as regiões do corpo estudadas mas a variação é mais pronunciada nas regiões do braço e supralabial.

Gráfico 1 – $\Delta\bar{\theta}$ de várias regiões do corpo de indivíduos normais.



Os Gráficos 2 a 10 mostram para os sete indivíduos sadios o $\Delta\theta$ das 9 regiões do corpo avaliadas e a faixa de normalidade $\Delta\bar{\theta} \pm 2\sigma$ representativo de 95% da população. Pode ser observado que para todas as 9 regiões (bochecha, nariz, testa, região supralabial, braço, antebraço, regiões intercostal, supraciliar e infralabial), os $\Delta\theta$ dos 7 indivíduos normais se encontram dentro da faixa de normalidade exceto para a região intercostal do indivíduo 4. Foi verificado que a idade e o sexo dos 7 indivíduos sadios não têm relação com os valores de $\Delta\theta$ obtidos. Os indivíduos 1, 2, 4, 5 e 7 são do sexo masculino e têm 25, 43, 23, 20 e 61 anos de idade respectivamente. Os indivíduos 3 e 6 são do sexo feminino e têm 25 e 50 anos respectivamente.

Gráfico 2 – $\Delta\theta$ da bochecha de indivíduos normais e a faixa de normalidade

$$\Delta\bar{\theta} \pm 2\sigma.$$

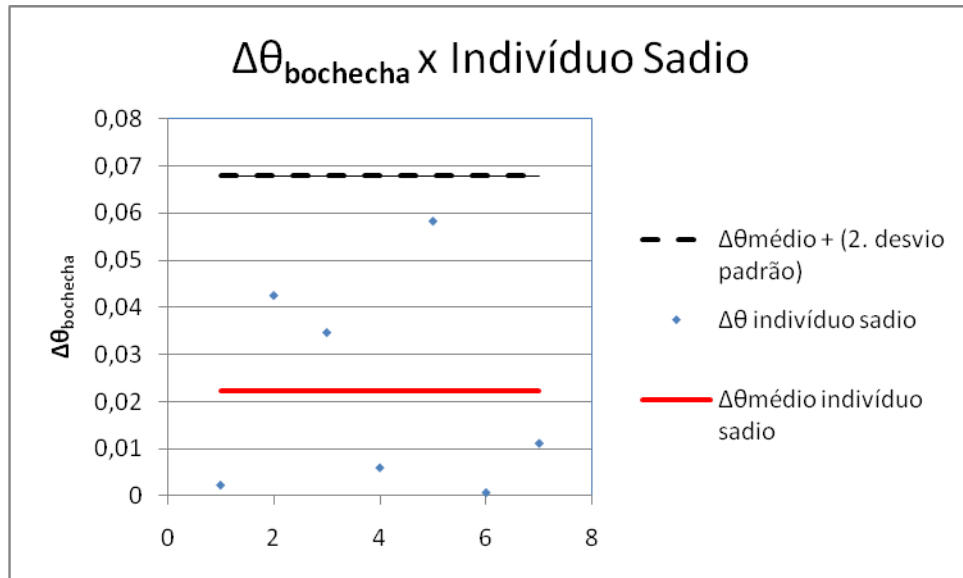


Gráfico 3 – $\Delta\theta$ do nariz de indivíduos normais e a faixa de normalidade $\Delta\bar{\theta} \pm 2\sigma$.

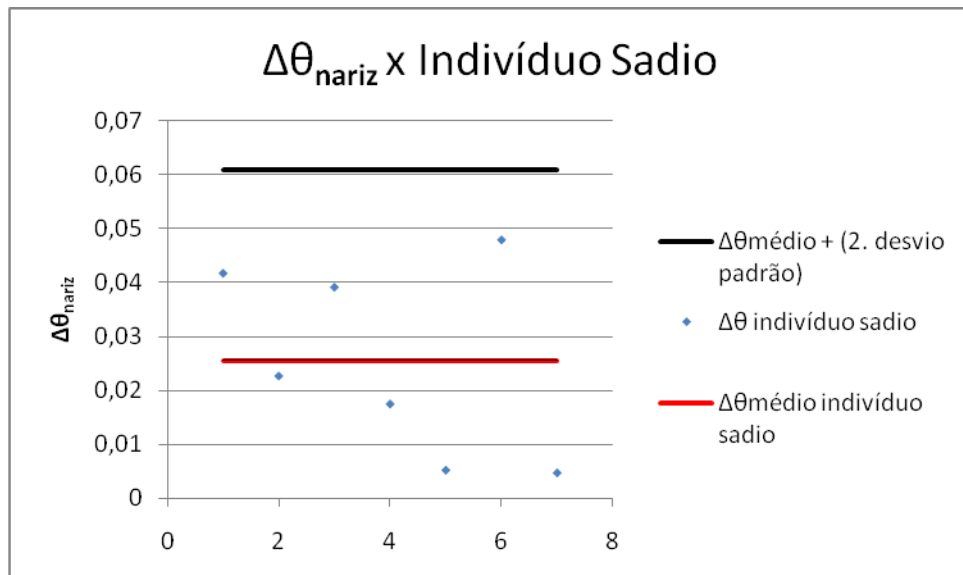


Gráfico 4 – $\Delta\theta$ da testa de indivíduos normais e a faixa de normalidade $\Delta\bar{\theta} \pm 2\sigma$.

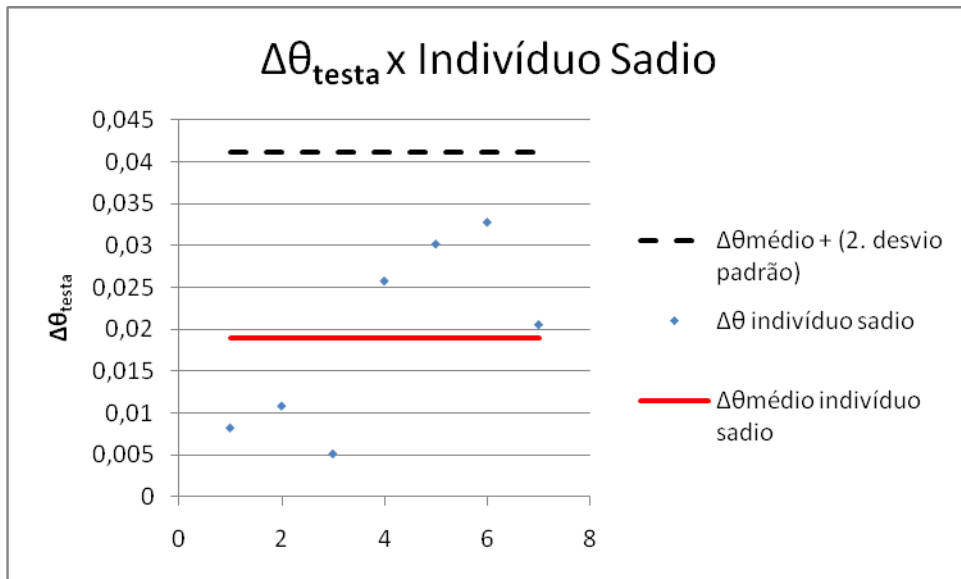


Gráfico 5 – $\Delta\theta$ da região supralabial de indivíduos normais e a faixa de normalidade $\Delta\bar{\theta} \pm 2\sigma$.

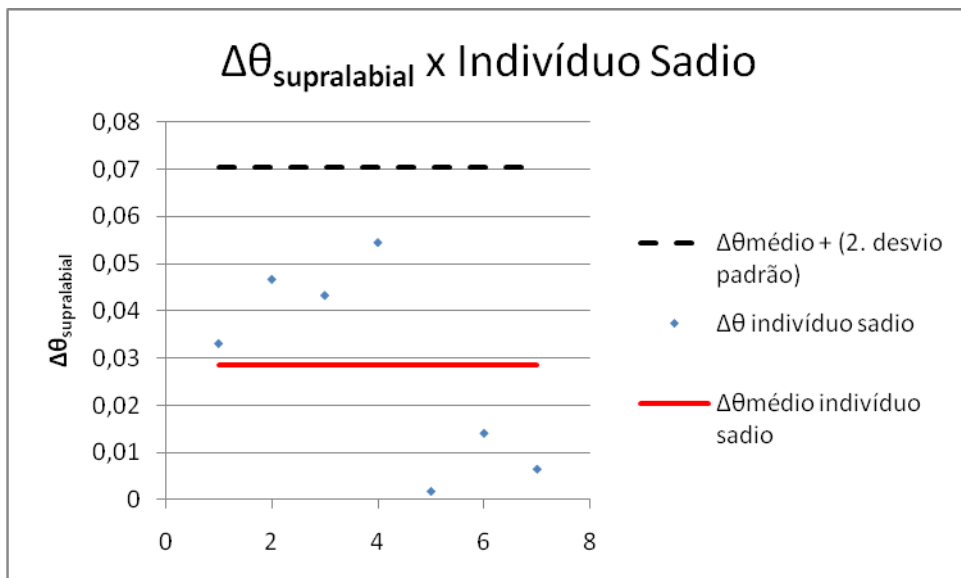


Gráfico 6 – $\Delta\theta$ do braço de indivíduos normais e a faixa de normalidade $\bar{\Delta\theta} \pm 2\sigma$.

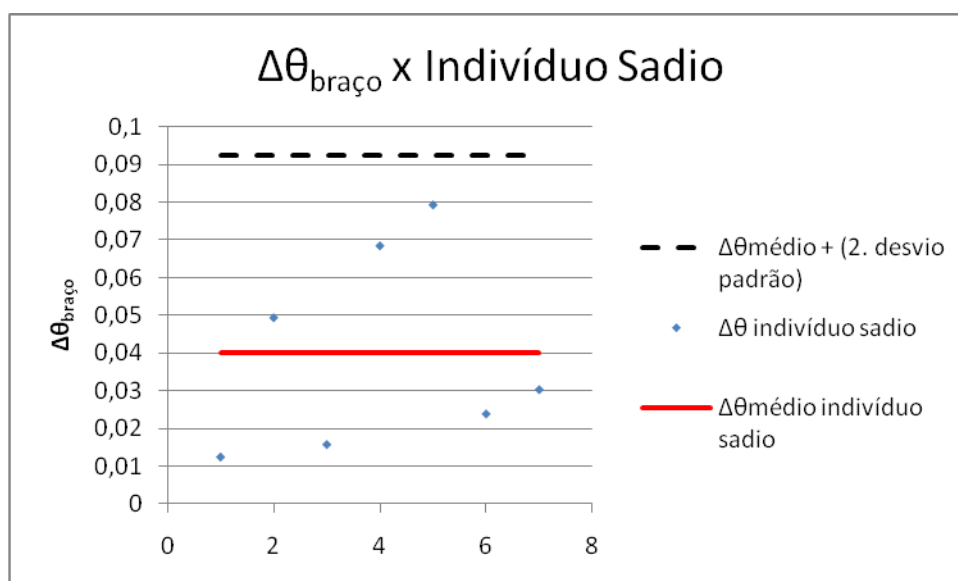


Gráfico 7 – $\Delta\theta$ do antebraço de indivíduos normais e a faixa de normalidade

$$\bar{\Delta\theta} \pm 2\sigma.$$

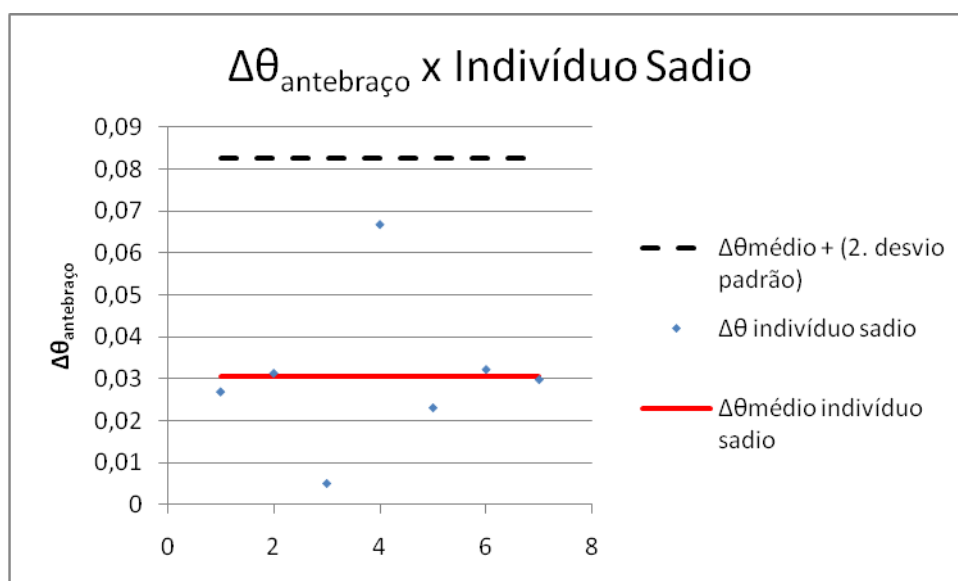


Gráfico 8 – $\Delta\theta$ da região intercostal de indivíduos normais e a faixa de normalidade $\Delta\bar{\theta} \pm 2\sigma$.

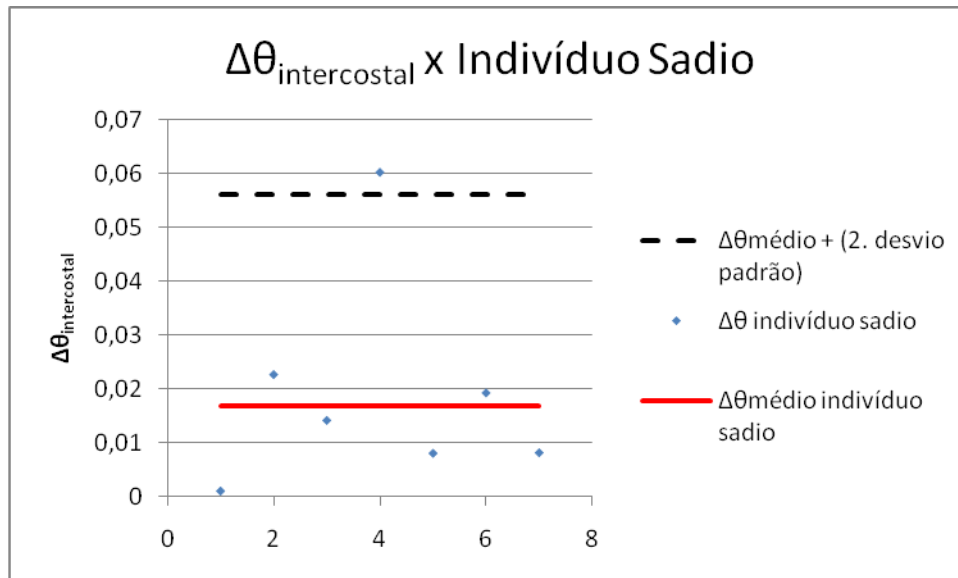


Gráfico 9 – $\Delta\theta$ da região supraciliar de indivíduos normais e a faixa de normalidade $\Delta\bar{\theta} \pm 2\sigma$.

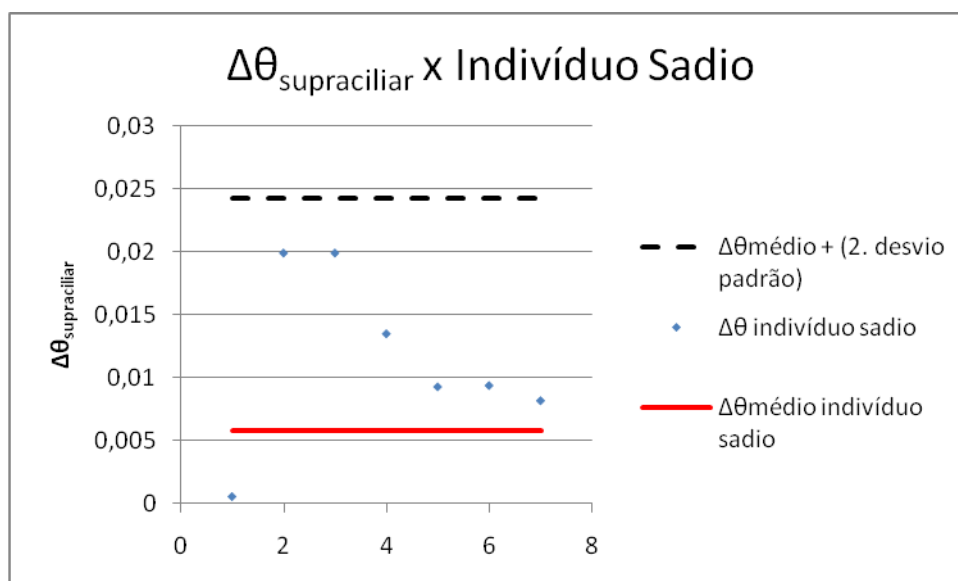
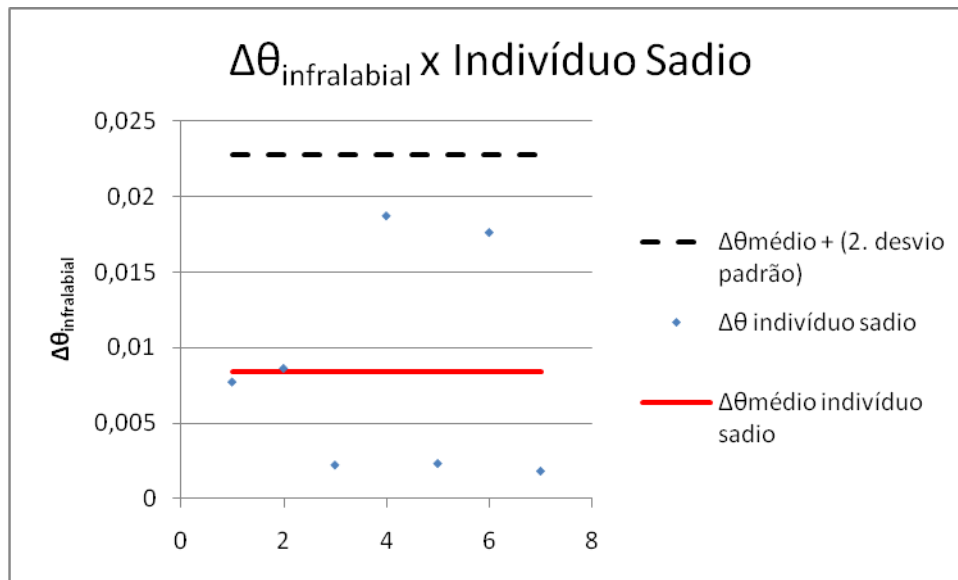


Gráfico 10 - $\Delta\theta$ da região infralabial de indivíduos normais e a faixa de normalidade $\Delta\bar{\theta} \pm 2\sigma$.



4.2 – Uso da termografia em pacientes com carcinoma basocelular

As Figuras 13, 14 e 15 mostram fotografias de 3 pacientes (A,B e C, respectivamente) com carcinoma basocelular na região supralabial. Pode ser observado que a região supralabial é toda a região acima dos lábios e que os pacientes têm lesões em diferentes pontos da região supralabial. O Gráfico 11 mostra o $\Delta\theta$ dos pacientes e a faixa de normalidade. Pode ser observado que os $\Delta\theta$ dos pacientes ficaram acima da faixa de normalidade.

Figura 13 – Carcinoma basocelular na região supralabial do paciente A.



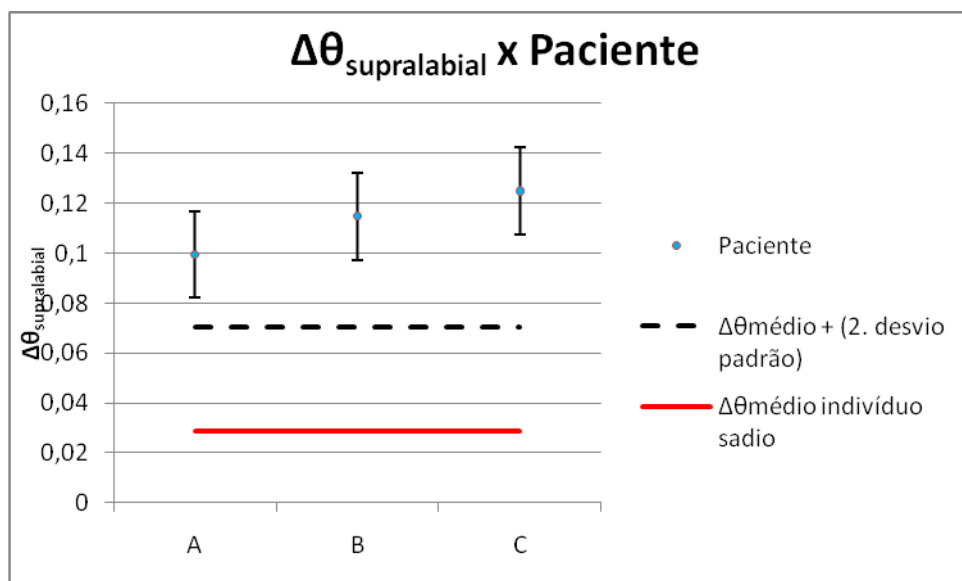
Figura 14 – Carcinoma basocelular na região supralabial do paciente B.



Figura 15 – Carcinoma basocelular na região supralabial do paciente C.



Gráfico 11 – $\Delta\theta$ das lesões de 3 pacientes na região supralabial e a faixa de normalidade $\Delta\bar{\theta} \pm 2\sigma$.

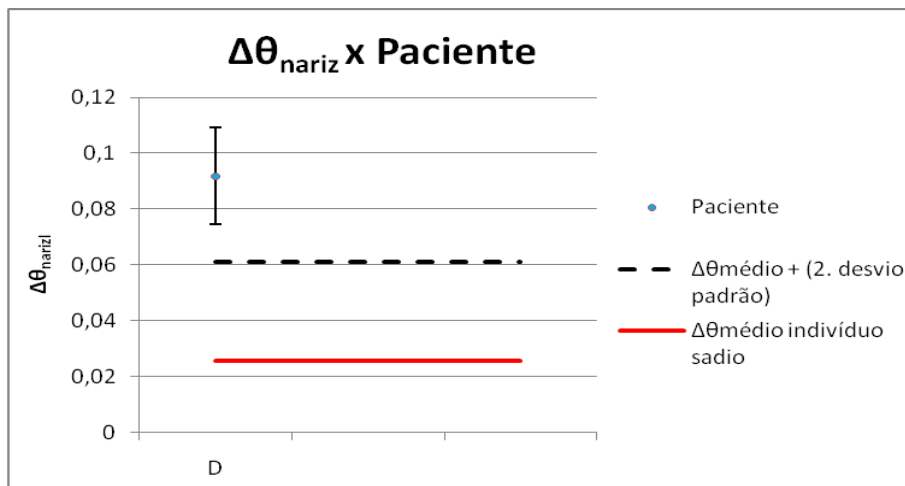


A Figura 16 mostra uma fotografia de um carcinoma basocelular na região do nariz (paciente D). O Gráfico 12 mostra o $\Delta\theta$ do paciente D e a faixa de normalidade. Pode ser observado que os $\Delta\theta$ do paciente ficou acima da faixa de normalidade.

Figura 16 – Carcinoma basocelular no nariz do paciente D.



Gráfico 12 – $\Delta\theta$ de lesão no nariz de paciente e a faixa de normalidade $\Delta\bar{\theta} \pm 2\sigma$.

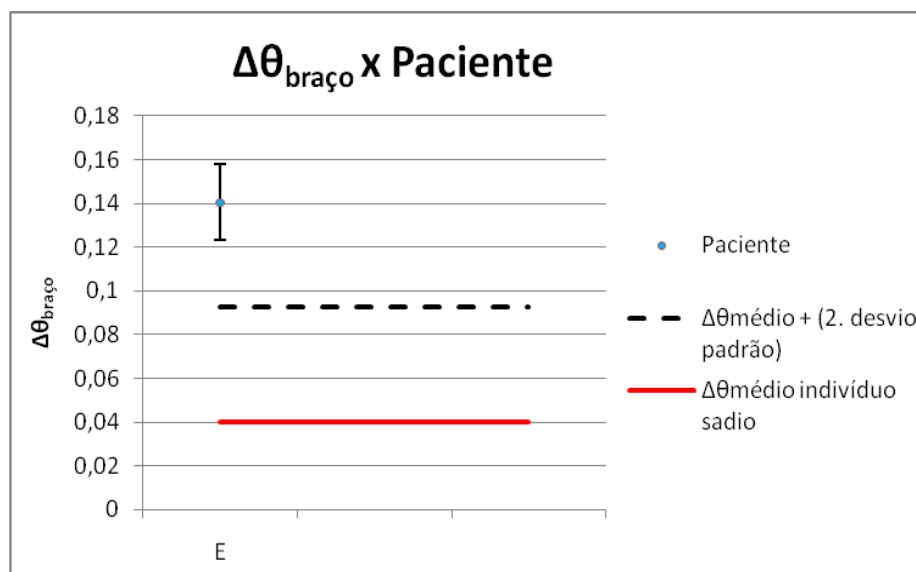


A Figura 17 mostra uma fotografia de um carcinoma basocelular na região do braço (paciente E). O Gráfico 13 mostra o $\Delta\theta$ do paciente D e a faixa de normalidade. Pode ser observado que os $\Delta\theta$ do paciente ficou bem acima da faixa de normalidade.

Figura 17 – Carcinoma basocelular na região do braço (paciente E).



Gráfico 13 – $\Delta\theta$ de lesão no braço de paciente e a faixa de normalidade $\Delta\bar{\theta} \pm 2\sigma$.



As Figuras 18 e 19 mostram fotografias de 2 pacientes (F e G, respectivamente) com carcinoma basocelular no antebraço. O Gráfico 14 mostra o $\Delta\theta$ dos pacientes F e G e a faixa de normalidade. Pode ser observado que o $\Delta\theta$ do paciente F ficou acima da faixa de normalidade e o do paciente G, com o desvio padrão da medida, entrou na faixa de normalidade. Pode ser verificado também que a lesão do paciente G é maior do que a do paciente F e que ambas não estão na mesma região do antebraço. Da mesma forma, a faixa de normalidade do antebraço foi obtida com medidas de temperaturas em regiões próximas às das lesões dos pacientes, mas não exatamente nas mesmas regiões. Portanto, apesar do método dos gradientes conjugados ser uma ferramenta eficiente para a identificação das lesões na maioria dos casos e mostrar que estas ficam bem acima da faixa de normalidade, é preciso que a faixa de normalidade seja determinada através de um mapeamento ponto a ponto do corpo humano para que qualquer ponto onde haja uma lesão, possa haver uma faixa de normalidade confiável. Os pacientes A, B e C que apresentaram lesões na região supralabial ficaram acima da faixa de normalidade, mas as fotos mostram que essa região é grande e não corresponde a apenas um ponto. Assim, apesar dos $\Delta\theta$ das lesões terem sido comparados com o $\Delta\bar{\theta} \pm 2\sigma$ de um ponto e seu respectivo ponto simétrico na região supralabial dos indivíduos sadios, as 3 lesões dos pacientes não estavam no mesmo lugar da região supralabial.

Figura 18 – Carcinoma basocelular no antebraço do paciente F.

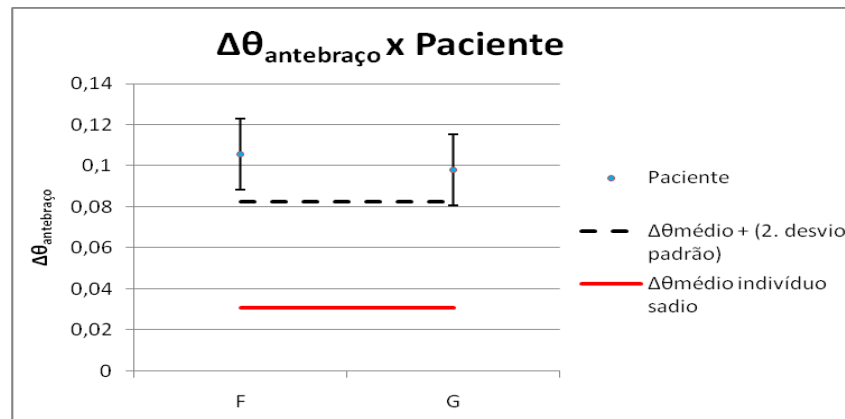


Figura 19 – Carcinoma basocelular no antebraço do paciente G.



Gráfico 14 – $\Delta\theta$ de lesão no antebraço de pacientes F e G e a faixa de normalidade

$$\Delta\bar{\theta} \pm 2\sigma.$$

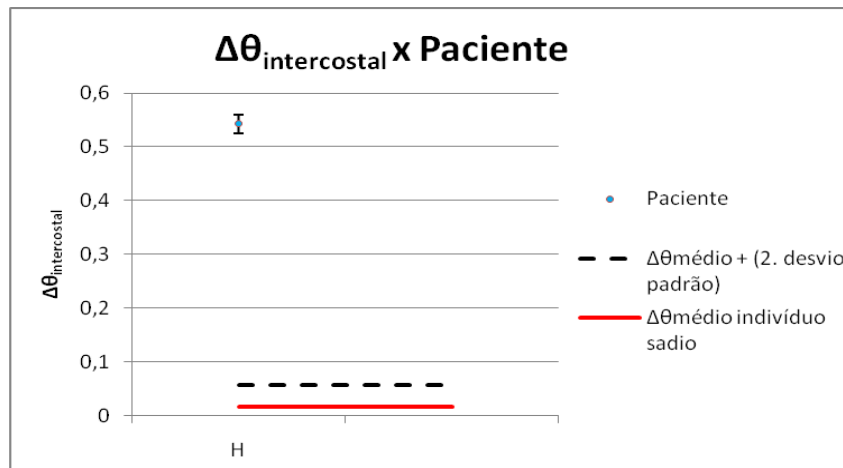


A Figura 20 mostra uma fotografia de um carcinoma basocelular na região intercostal (paciente H). O Gráfico 15 mostra o $\Delta\theta$ do paciente H e a faixa de normalidade. Pode ser observado que os $\Delta\theta$ do paciente ficou bem acima da faixa de normalidade.

Figura 20 – Carcinoma basocelular na região intercostal do paciente H.



Gráfico 15 – $\Delta\theta$ de lesão na região intercostal do paciente H e a faixa de normalidade $\Delta\bar{\theta} \pm 2\sigma$.

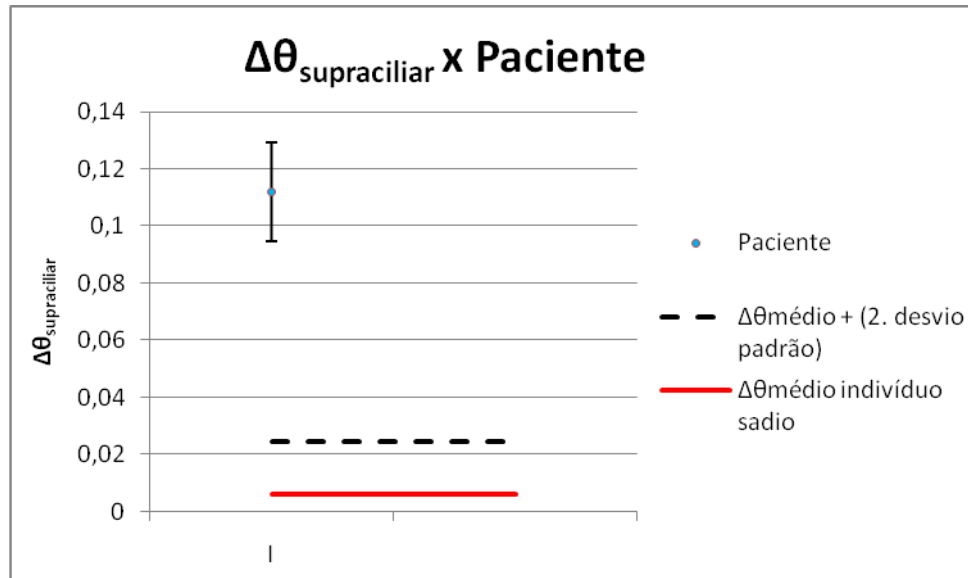


A Figura 21 mostra uma fotografia de um carcinoma basocelular na região supraciliar (paciente I). O Gráfico 16 mostra o $\Delta\theta$ do paciente I e a faixa de normalidade. Pode ser observado que os $\Delta\theta$ do paciente ficou bem acima da faixa de normalidade.

Figura 21 – Carcinoma basocelular na região supraciliar do paciente I.



Gráfico 16 – $\Delta\theta$ de lesão na região supraciliar do paciente I e a faixa de normalidade $\Delta\bar{\theta} \pm 2\sigma$.



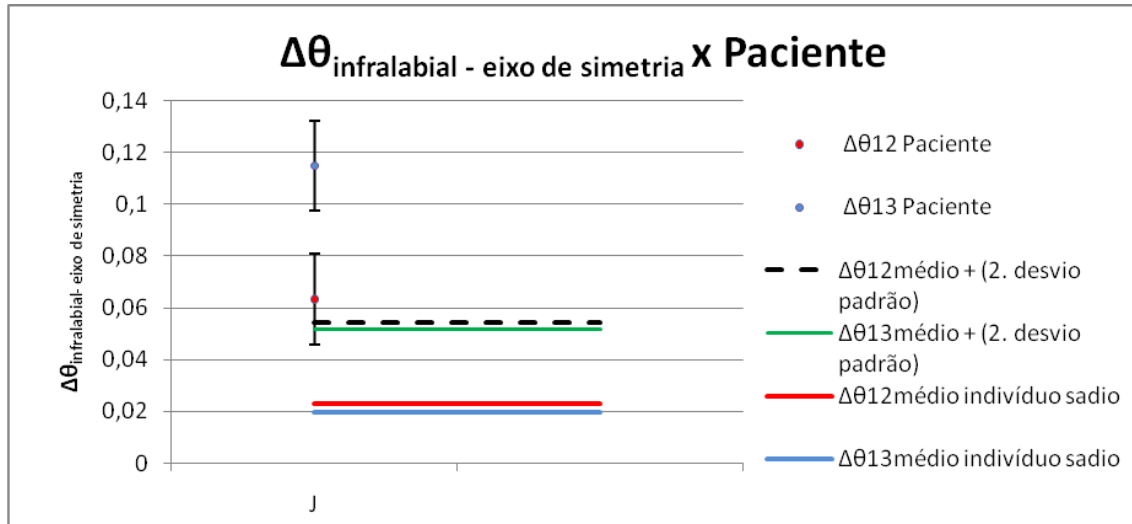
A Figura 22 mostra uma fotografia de um carcinoma basocelular na região infralabial no eixo de simetria do corpo (paciente J). O Gráfico 17 mostra o $\Delta\theta_{13}$ e o $\Delta\theta_{12}$ do paciente J e a faixa de normalidade $\Delta\bar{\theta}_{13} \pm 2\sigma$ e $\Delta\bar{\theta}_{12} \pm 2\sigma$. Pode ser observado que o $\Delta\theta_{13}$ está acima da faixa de normalidade, mas que o $\Delta\theta_{12}$, considerando o desvio padrão da medida, alcança a faixa de normalidade. Pode ser observado também na fotografia da Figura 22 que a lesão é um pouco maior do lado esquerdo, mesmo localizada no eixo de simetria, ou seja, as comparações de $\Delta\theta_{12}$ com $\Delta\bar{\theta}_{12} \pm 2\sigma$ deveria considerar esse fator, mas novamente, as regiões 2 e 3 dos indivíduos sadios (lados direito e esquerdo, respectivamente) foram arbitradas não exatamente no mesmo local das regiões 2 e 3 do paciente (lados direito e esquerdo, respectivamente). Por essa razão é necessário que se tenha um mapeamento de cada

ponto do corpo humano sadio através de um programa de computador que utilize os dados de temperatura de uma câmera infravermelha.

Figura 22 – Carcinoma basocelular na região infralabial do paciente J no eixo de simetria do corpo.



Gráfico 17 – $\Delta\theta_{13}$ e $\Delta\theta_{12}$ de lesão no eixo de simetria da região infralabial de paciente J e a faixa de normalidade $\Delta\bar{\theta}_{13} \pm 2\sigma$ e $\Delta\bar{\theta}_{12} \pm 2\sigma$.

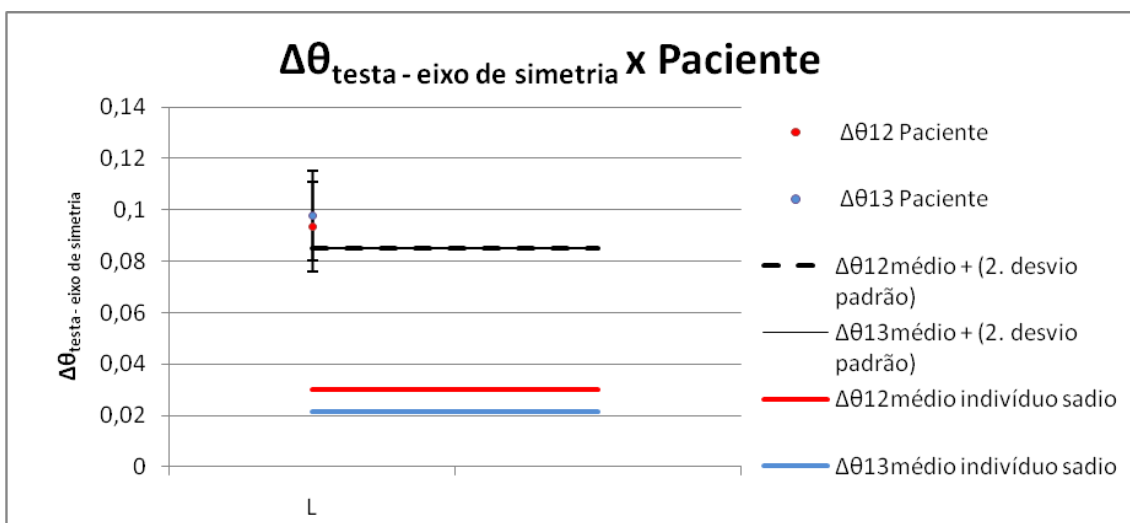


A Figura 23 mostra uma fotografia de um carcinoma basocelular na região da testa no eixo de simetria do corpo (paciente L). O Gráfico 18 mostra o $\Delta\theta_{13}$ e o $\Delta\theta_{12}$ do paciente L e a faixa de normalidade $\Delta\bar{\theta}_{13} \pm 2\sigma$ e $\Delta\bar{\theta}_{12} \pm 2\sigma$. Pode ser observado que a lesão é maior do lado direito que do lado esquerdo e que tanto $\Delta\theta_{13}$ como $\Delta\theta_{12}$, considerando os desvios padrões, alcançam a faixa de normalidade. Novamente, como comentado para o Gráfico 17, é necessário ter um mapeamento exato das temperaturas normais do corpo para que as comparações de $\Delta\theta_{13}$ e $\Delta\theta_{12}$ sejam corretas.

Figura 23 – Carcinoma basocelular na testa do paciente L no eixo de simetria do corpo.



Gráfico 18 – $\Delta\theta_{13}$ como $\Delta\theta_{12}$ de lesão no eixo de simetria da testa de paciente L e a faixa de normalidade $\Delta\bar{\theta}_{13} \pm 2\sigma$ e $\Delta\bar{\theta}_{12} \pm 2\sigma$.



É esperado que pessoas mais idosas tenham o metabolismo mais lento, ou seja, que apresentem no corpo temperaturas mais baixas que pessoas mais jovens. Da mesma forma que a temperatura da pele varia com a região do corpo, em um estudo de análise dos olhos de pessoas saudáveis através de imagem infravermelha foi verificado que a temperatura da córnea de pessoas jovens, de meia idade e idosas varia (Rajendra et al., 2009). No entanto, neste trabalho, os resultados mostram que idade e sexo não influenciam os valores de $\Delta\theta$ já que no cálculo de θ , a temperatura do corpo e a temperatura ambiente já foram consideradas. Além disso, como foi usado na análise $\Delta\bar{\theta} \pm 2\sigma$ e a população segue uma distribuição normal, 95,0% da população, independentemente de sexo ou idade estarão dentro da faixa. Os valores de $\Delta\theta$ dos pacientes, assim como os dos indivíduos normais independem da idade ou do sexo. Os pacientes A, C, I, J e L eram do sexo feminino e tinham 64, 46, 53, 36 e 87 anos de idade respectivamente. Os pacientes B, D, E, F, G e H eram do sexo masculino e tinham 72, 56, 56, 56, 62 e 62 anos, respectivamente. Essa é outra vantagem do uso do método dos gradientes conjugados, pois a comparação de $\Delta\theta$ dos pacientes é feita tomando em conta seu metabolismo, ou seja, sua temperatura central (afetada pela idade) e a temperatura ambiente.

Uma outra questão importante no tratamento de câncer de pele é a extirpação da lesão com segurança. A remoção de uma lesão utiliza normalmente uma margem cirúrgica de 0,5 cm além da lesão mas esta margem não é inquestionável. A margem de segurança objetiva a remoção de células cancerosas, mas pode ser insuficiente ou exagerada, acarretando no surgimento de uma nova lesão ou em prejuízo estético, respectivamente. A avaliação da margem de segurança através da imagem infravermelha pode contribuir para estabelecer com maior exatidão a área que deve ser removida ao redor da lesão. Além disto, o uso desta técnica pode varrer uma área maior

da pele próxima à lesão e indicar a presença de possíveis outras lesões que no exame clínico se mostraram duvidosas. A utilização do método dos gradientes conjugados para melhor avaliação das margens de segurança de uma lesão a ser extirpada é possível e pode ser vantajosa por definir melhor a região onde células cancerosas estão presentes.

CAPÍTULO V

5 – Conclusões e Sugestões

5.1 – Conclusões

A dissertação “ANÁLISE E DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA BASOCELULAR A PARTIR DE IMAGEM INFRAVERMELHA” aborda várias técnicas não invasivas para o diagnóstico de carcinoma basocelular, lesão que representa cerca de 75% dos casos de câncer de pele. Segundo a literatura, nenhuma técnica não-invasiva se mostrou eficiente na identificação precisa do carcinoma basocelular. Apesar da imagem infravermelha ser uma ferramenta bem consolidada em engenharia, em medicina esta técnica é ainda uma ferramenta emergente devido às diferenças sutis de temperatura do corpo humano sadio ou enfermo que são dependentes da temperatura ambiente e do metabolismo do indivíduo. Nenhum trabalho usando a imagem infravermelha para o estudo do carcinoma basocelular foi encontrado na literatura. Neste trabalho foi proposta uma nova metodologia usando gradientes conjugados na avaliação do carcinoma basocelular e as principais conclusões desta Dissertação são:

- 1) O método dos gradientes conjugados é simples e permite a identificação de carcinoma basocelular através da comparação de $\Delta\theta$ de uma lesão ($\theta_{\text{lesão}} - \theta_{\text{simétrico à lesão}}$) com o $\Delta\theta$ da mesma região de um indivíduo sadio;

2) No caso de lesões no eixo de simetria do corpo, a comparação tanto no paciente como no indivíduo sadio requer as leituras de temperaturas na região do eixo de simetria (região 1) e nas regiões 2 e 3, a direita e à esquerda da região 1, sendo 2 e 3 posições simétricas. As comparações de $\Delta\theta_{13}$ e $\Delta\theta_{12}$ com a faixa de normalidade são eficazes desde que as regiões 2 e 3 comparadas em distintos indivíduos tenha sido exatamente a mesma;

3) A utilização da variável adimensional θ é interessante pois considera o metabolismo do indivíduo e a temperatura ambiente no local do exame, já que o cálculo é feito considerando a

temperatura do corpo (central) e a temperatura ambiente, ou seja, $\theta = \frac{T - T_{\text{ambiente}}}{T_{\text{corpo}} - T_{\text{ambiente}}}$;

4) É necessário que seja feito um mapeamento ponto a ponto do corpo sadio para a determinação da faixa de normalidade das várias regiões do corpo de forma que a comparação do $\Delta\theta$ de um paciente seja com a $\Delta\bar{\theta} \pm 2\sigma$ da região exatamente correspondente à de um indivíduo sadio;

5) Mesmo utilizando uma câmera de imagem infravermelha com resolução óptica baixa, onde é difícil identificar uma lesão, o método dos gradientes conjugados foi eficiente na identificação de carcinoma basocelular, e

6) A imagem infravermelha e o método dos gradientes conjugados podem ser utilizados para a definição da margem de segurança ao redor de uma lesão de carcinoma basocelular a partir da comparação das temperaturas dessa região com a dos arredores e usando a mesma região da faixa de normalidade.

5.2 – Sugestões para trabalhos futuros

- 1) Fazer um programa de computador que faça o mapeamento de todo o corpo humano a partir de imagens infravermelha para que, em qualquer região do corpo, haja um $\Delta\bar{\theta} \pm 2\sigma$ para comparação exata do $\Delta\theta$ de um paciente com uma lesão basocelular através do método dos gradientes conjugados;
- 2) A imagem infravermelha pode também ser utilizada para monitoramento do tratamento, fazendo uma nova termografia 6 meses após a extirpação do carcinoma basocelular para verificar se há gradientes conjugados indicativos de tumor ainda não visível por exame clínico/
- 3) Usar a imagem infravermelha para avaliação do paciente no acompanhamento pós-cirúrgico para verificar a normalidade da temperatura local dentro das faixas estabelecidas neste trabalho, e
- 4) Utilizar o método dos gradientes conjugados usando a imagem infravermelha para a avaliação de outros tipos de enfermidades de pele tais como carcinoma espinocelular, melanoma ou hanseníase.

6 - Referências Bibliográficas

- 1 - ANATOMY OF THE SKIN . **Layers of the skin**. Disponível em <<http://www.training.seer.cancer.gov/ss-module14-melanoma>>. Acesso em 26 de abr. 2008.
- 2 - ANDRADE, E.X.L; SILVA, G.N; SRI RANGA, A. – Seleta do XXII Congresso Nacional de Matemática Aplicada e Computacional – **Tendências em Matemática**

Aplicada e Computacional, São Paulo, v.1, n. 2, p. 469-474, 2000.

3 - ARNOLD, Harry Jr.; ODOM, Richard; JAMES, William. **Andrews diseases of the skin – Clinical Dermatology**, 8th ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1990, 1062p.

4 - ASME Journal of Heat Transfer, Journal of Heat Transfer Policy on Reporting Uncertainties in Experimental Measurements and Results, Editorial, v. 115, p. 5-6, 1993.

5 - AUTIER, P; DORÉ, JF. Sunscreen use and duration of sun exposure: a double-blind randomized trial. **J. Natl. Cancer Institute**, Oxford, v. 91, p.1304-1309, 1999.

6 - AUTIER, P. et al. Melanoma and the use of sunscreen: An EORTC case-control study in Germany, Belgium and France. **Int. Journal of Cancer**, Heidelberg, v. 61, p. 749-755, 1995.

7 - AZIZI et al; Use of sunscreen is linked with elevated naevi counts in Israeli school children and adolescents. **Melanoma Research**, Lausanne, v.10,p. 491-498, 2000.

8 - BALAS, C. Review of biomedical optical imaging – a powerful, non-invasive, non-ionizing technology for improving in vivo diagnosis. **Measurement Science & Technology**, Stevenage, , v. 20, n. 10, p., 2009.

9 -BEAR, M. F; CONNORS, B.W; PARADISO, M.A. **Neurociências – Desvendando o Sistema Nervoso**. 2^a edição, Porto Alegre: Artmed Editora, 2002, 855p.

101– BEJAN, A. **Heat Transfer**. Wiley : New York, 1993,704 p.

11 - BIGBY, M. The sunscreen and melanoma controversy. **Arch Dermatology**, Chicago, 135, 1526-1527, 1999.

12-BIOLOGY PAGES – **Inflammation**. Disponível em <http://users.rcn.com/jkimball.ma.ultranet/BiologyPages/I/Inflammation.html>. Acesso em 9 de agos. 2010.

13 – BRIOSCHI, M.L. Curso de Termografia Infravermelha: Princípios e Fundamentos, Curitiba, 20h/aula, Hospital da Cruz Vermelha. Maio 22-23, 2010.

14 - BURREN, R; SCALETTA, C; FRENK, E; PANIZZON, RG; APPELEGATE, LA. Sunlight and carcinogenesis: Expression of p53 and pyrimidine dimmers in human skin following UVA I + II and solar simulating radiations. **Int. J. Cancer**, Heidelberg, v.76, p. 201-206, 1998.

15 - CHENG, V.S; BAI, J; CHEN, Y. A high-resolution three-dimensional far-infrared thermal and true-color imaging-system for medical applications. **Medical Engineering & Physics**, Bath, v. 31, p. 1173-1181, 2009.

16 - COLE, C. Sunscreen protection in the ultraviolet A region: how to measure effectiveness. **Photodermatolo. Photoimmunol. Photomedicine**, Lutherville, v. 17, p.2-10, 2001.

17 - CUCÉ, L. C.; FESTA NETO, C. **Manual de Dermatologia**, 2^a ed. São Paulo: editora Atheneu, 2001, 656p.

18 - CUERVAS, J; EUSEBIO, E; DíEZ, E; CASTIÑEIRA, I. Cirugía de Mohs: Aplicación de la técnica a neoplasias del pene. **Actas Urológicas Españolas**, v. 31, n. 9, 1076-1081, 2007.

19 - CUNHA, M.C. **Métodos Numéricos**, 2^a Ed. Campinas: editora Unicamp, 2003, p. 64-72.

20 – DERMIS – **Dermatology Information System**. Disponível em <<http://www.dermis.multimedia.de/.../a.0.5.04.06/search.htm>>. Acesso em 24 abr. 2008.

21 – DESVIO PADRÃO. Disponível em <http://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Standard_deviation_diagram_%28decimal_comma%29.svg.htm>._Acesso em 27 jul. 2010.

22 - DIAS, F.G. **Modelagem e simulação da distribuição da temperatura do coração em cirurgias cardíacas em função do fluxo coroniano**. Curitiba, 2007, 100f.

DISSERTAÇÃO (Mestrado em Ciências Térmicas), Setor de Tecnologia, Universidade Federal do Paraná.

23 - DIÓGENES, Maria José Nogueira, et al. **Atlas de dermatopatologia tropical**, Fortaleza: editora Inova Grafica, 1997, 288p.

24 - DUMAY, O; KARAM, A; VIAN, L.. Ultraviolet AI exposure of human skin results in Langerhans cell depletion and reduction of epidermal antigen-presenting cell function: partial protection by a broad spectrum sunscreen. **Brazilian J. Dermatology**, Tokyo, v. 144, p. 1161-1168, 2001.

25 - FAUCI, M.A; BREITER, R; CABANSKI, W; FICK, W; KOCH, R; ZIEGLER, J; GUNAPALA, S.D. Medical infrared imaging – differentiating facts from fiction, and the impact of high precision quantum well infrared photodetector camera systems, and other factors, in its reemergence. **Infrared Physics & Technology**, Southhampton. v. 42, p. 337-344, 2001.

26 - FESTA NETO, C. Tratamento tópico de carcinoma basocelular superficial e nodular pelo imiquimod creme a 5%: observação de 10 casos. **Anais Bras. Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 77, n.6, p. 693-698, 2002.

27 - FITZPATRICK, T.B. et al. **Dermatología en Medicina General**, cuarta ed., Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, tomo 1, 1997, 1169p.

28 - FLINDT-HANSEN, H; NIELSEN, CJ; THUNE, P. Measurements of the photodegradation of PABA and some PABA derivatives. **Photodermatology Photoimmunol. Photomedicine**, Luterville, v. 5, p. 257-2361, 1988.

29 - FOURTANIER, R.D; LEY, A. Fourtanier. Sunscreen protection against ultraviolet radiation-induced pyrimidine dimers in mouse epidermal DNA. **Photochem. Photobiology**, Grenoble, v. 65, p. 1007-1011, 1997.

30 - GALLETLY N.P; MCGINTY J.M; DUNSBY C; TEIXEIRA F; REQUEJO-ISIDRO J; MUNRO I; ELSON D.S; NEIL M.A.A; CHU A.C; FRENCH P.M.W; STAMP G.W. Fluorescence lifetime imaging distinguishes basal cell carcinoma from

surrounding uninvolved skin. **British Journal of Dermatology**, London, v. 156, p. 152-161, 2008.

31 - GAMBICHLER, T; MOUSSA G; ALTMAYER P. A pilot study of fluorescence diagnosis of basal cell-carcinoma using a digital flash light-based imaging system. **Photodermatology Photoimmunology & Photomedicine**, Lutherville, v. 24, p. 67-71, 2008.

32 - GASPARRO, F.P. The molecular basis of UV-induced mutagenicity of sunscreen. **FEBS Letters**, Heidelberg, v. 336, p. 184-185, 1993.

33 - GAUGHAN, MD; PADILLA, R.S. Use of topical fluorescent dye to evaluate effectiveness of sunscreen application. **Arch. Dermatology**, Chicago, v. 134, p. 515-517, 1998.

34 - GRUIJL, F.R; KRANEN, H.J; MULLENDERS, L.H.F. UV-induced DNA damage, repair, mutations and oncogenic pathways in skin cancer. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 63, p. 19-27, 2001.

35 - GUYTON, A.C & HALL, J.E. **Tratado de Fisiologia Medica**. 10ª edição. Mexico: editora McGrawHill Interamericana, 2001, 1280p.

36 - HAYWOOD, R; WARDMAN P; SANDERS, R; LINGE C. Sunscreen inadequately protect against ultraviolet-A-induced free radicals in skin: implications for skin aging and melanoma? **The Journal of Investigative Dermatology**, Chapel Hill, v. 121, n.4, p. 862-868, 2003.

37 - HUANG, X. X; BERNERD, F; HALLIDAY, G.M. Ultraviolet A within sunlight induces mutations in the epidermal basal layer of engineered human skin. **The American Journal of Pathology**, v. 174, n. 4, p. 1534-1543, 2009.

38 - HUNCHAREK, M; KUPELNICK, B. Use of topical sunscreen and the risk of malignant melanoma: a meta-analysis of 9067 patients from 11 case-control studies. **Am. J. Public Health**, Washington, v.92, p. 1173-1177, 2002.

- 39 – JORO, R; LÃÄPEN, A.L; DASTIDAR, P. A dynamic infrared imaging-based diagnostic process for breast cancer. **Acta Radiologica**, London, v.50, n. 8, p. 860-869, 2009.
- 40 - KEYSERKINGK J.R; AHLGREN P.D; YU, E; BELLIVEAU N. YASSA M. Functional infrared imaging of the breast. **IEEE Eng. Med. Biol. Magazine**, Houghton, v.19, n.3, p. 30-41, 2000.
- 41 - KNOWLAND, J; MCKENZIE, E.A; MCHUGH,P.J; CRIDLAND, N.A. Sunlight-induced mutagenicity of a common sunscreen ingredient. **FEBS Letters**, Heidelberg, v. 324, p. 309-313, 1993.
- 42 - KUHARA T; WATANABE D; AKITA Y; TAKEO T; ISHIDA N; NAKANO A; YAMASHITA N; OSHIMA Y; KAWADA M; YANAGISHITA T; TAMADA Y; MATSUMOTO Y. Thioredoxin upregulation by 5-aminolaevulinic acid-base photodynamic therapy in human skin squamous cell carcinoma cell line. **Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine**, Lutherville, v. 24, p. 142-146, 2008.
- 43 - LEY, R.D. Ultraviolet radiation A-induced precursors of cutaneous melanoma in *Monodelphis domestica*. **J. Cancer Research**, Jena, v. 57, p. 3682-3684, 1997.
- 44 - LIN, W.W; KARIN, M. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation and cancer. **Journal of Clinical Investigation**, Ann Arbor, v. 117, n.5, p.1175-1183, 2007.
- 45 - LINGE, C. Relevance of *in vitro* melanocytic cell studies to the understanding of melanoma. **Cancer Surveys**, Woodbury, v. 26, p. 71-87, 1996.
- 46 - MADRONICH, S; MCKENZIE, R.L; BJORN, L.O; CALDWELL, M.M. Changes in biologically active ultraviolet radiation reaching the Earth's surface. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, Maryland Heights, v. 46, n.1-3, p.5-19, 1998.

- 47 - MANO, E.B; PACHECO, E.B; BONELLI, C.M. **Meio Ambiente, Poluição e Reciclagem**, São Paulo: editora Edgard Blücher, 2005. 182p.
- 48 - MCINTOSH, M.L; SUMMERS, R; JACKSON, M; MANTSCH, H.H; MANSFIELD, J.R. Towards Non-Invasive Screening of Skin Lesions by Near-Infrared Spectroscopy. **The Journal of Investigative Dermatology**, Chapel Hill, v. 116, n.1, p. 175-181, 2001.
- 49 - MCINTOSH, M.L; JACKSON, M; MANTSCH, H.H; STRANE, M.F; PILAVDZIC, D; CROWSON, A.N. Infrared Spectra of Basal Cell Carcinomas are Distinct from Non-Tumor-Bearing Skin Components. **The Journal of Investigative Dermatology**, Chapel Hill, v. 112, n.6, p.951-956, 1999.
- 50 - MCKENZIE R.L, ALLEN M. **UV exposure on New Zealand ski-fields**. National Institute of Water and Atmosphere Research (NIWA), Launder, Central Otago, New Zealand, 2006.
- 51 - MCKENZIE R.L. **Implications of the large geographical and temporal variability in UV radiation**. National Institute of Water and Atmosphere Research (NIWA), Launder, Central Otago, New Zealand, 2005.
- 52 - MCPHEE, Stephen; PAPADAKIS, Maxine. **Diagnóstico clínico y tratamiento**, traduccion de la 46ª edicion: Jorge Origaza Samperio, Martha Elena Araixa Martinez, Felix Garcia Roig, Mexico D.F: editora Mc Graw Hill Interamericana editores S.A, 2007, 1940 p.
- 53 - MELVILLE, N. Worth the effort: rewards trump concerns for Mohs surgery treatment for lentigo maligna. **Special Report**, Washington, May, 2009.
- 54 - MIKHAIL, G.R. **Mohs Micrographic Surgery**. Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1991, 405p.
- 55 - MOAN, J; DAHLBACK, A; SETLOW, R.B. Epidemiological support for an hypothesis for melanoma induction indicating a role for UVA radiation. **Photochem. Photobiology**, Grenoble, v.70, p. 243-247, 1999.

- 56 - MOGENSEN M; JEMEC G; Diagnosis of nonmelanoma skin cancer/keratinocyte carcinoma: a review of diagnostic accuracy of non-melanoma skin cancer diagnostic tests and technologies. **Dermatology Surgery**, Metairie, v. 33, p. 1158-1174, 2007.
- 57 - NAYLOR, M.F; SMITH, DW; CAMERON, G.S; HUBBARD, D; NELDNER, K.H. High sun protection factor sunscreen in the suppression of actinic neoplasia. **Arch. Dermatology**, Chicago, v. 131, p. 170-175, 1995.
- 58 - NEVES, G; LUPI, O.; TALHARI, S. **Câncer da Pele**, Rio de Janeiro: editora Médica e Científica Ltda ,2001,702 p.
- 59 - NOONAN, F.P; RECIO, J.A; TAKAYAMA, H. et al. Neonatal sunburn and melanoma in mice. **Nature**, New York, v. 413, p. 271, 2001.
- 60 - NOONAN, F.P; DUDEK, J; MERLINO, G; DE FABO, E. Animal models of melanoma: an HGF/SF transgenic mouse model may facilitate experimental access to UV initiating events. **Pigment Cell Research**, La Jolla, v.. 16, p. 16-25, 2003.
- 61 - PACKER, L. **Ultraviolet radiation (UVA, UVB) and sin antioxidants**. In: Rice-Evans C.A. Burdons R.H, (editors), Free radical damage and its control, Amsterdam, Elsevier Science, 1994.
- 62 - PETRON, I. Out from under knife: therapies available to treat cutaneous neoplasms without scapel. **Dermatology Times**, North Omsted, June, 2009.
- 63 - PETRON, I. Low-dose oral isotretinoin may fight skin cancer. **Dermatology Times**, North Omsted, June, 2009.
- 64 - PHILLIPSON, R.P; TOBI, S.E; MORRIS, J; MCMILLAN, T.J. UV-A induces persistent genomic instability in human keratinocytes through an oxidative stress mechanism. **Free Rad. Biol. Medicine**, Indianapolis, v.32, p. 474-480, 2002.
- 65 - QUEK, C; IRAWAN, W; NG, E.Y.K. A novel brain inspired neural cognitive approach to SARS thermal image analysis. **Expert Systems with Applications**, Adelphi, v.37, p.3040-3054, 2010.

- 66 - RAJENDRA, A.U; NG E.Y.K; GERK C.Y; TAN J.H; MANJUNATH, K. Analysis of Normal Human Eye with Different Age Groups using Infrared Images. **J. Med. System**, Charlottesville, v.33, p.207-213, 2009.
- 67- RIGEL, D.S. The effect of sunscreen on melanoma risk. **Dermatol. Clin.** Baton Rouge, v.20, p. 601-606, 2002.
- 68 - RYER, A. **Light Measurement Handbook**, International Light Inc; Newburyport, MA, 1998.
- 69 - SCHAEFER G; ZAVISEK M; NAKASHIMA T. Thermography based breast cancer analysis using statistical features and fuzzy classification. **Pattern Recognition**, Montreal, v.47, p.1133-1137, 2009.
- 70 - SCHARFETTRFER-KOCHANKE, K; WLASCHEK, M; BRENNISEN, P; SCHAUN, M; BLAUDSCHUN, R; WENK, J. UV-induced reactive oxygen species in photocarcinogenesis and photoageing. **Journal of Biol. Chemistry**, College Park, v.378, p.1247-1257, 1997.
- 71 - SETLOW, R.B; THOMPSON, K; WOODHEAD, A.D. Wavelengths effective in induction of malignant melanoma. **Proc. Natl. Acad. Sci**, USA 90:6666-6670, 1993.
- 72 - SKINCANCER. **Your Skin Phototype**. Disponível em <<http://www.skincancer.dermis.net/.../e/40/index-eng.html>> Acesso em 26 de abr 2008.
- 73 - SHAW, A; WAINSCHEL, L.A; SHETLAR, M.D. Photoaddition of p-aminobenzoic acid to thymine and thymidine. **Photochem. Photobiology**. Grenoble,. v.55, p. 657-663, 1992.
- 74 - SINHA, P. R; HÄDER, D.P. UV-induced DNA damage and repair: a review.**Photochem. Photobiol. Sci.** v.1, p. 225-236, 2002.
- 75 - SMEETS, N.W; KREKELS, G.A; OSTERTAG, J.U; ESSERS, B.A; DIRKESEN, C.D; NIEMAN, F.H; NEUMANN, H.A. Surgical excision vs Mohs micrographic surgery for basal-cell carcinoma of the face: randomized controlled trial. **The Lancet**, Montreal, v.364, p.1766-1772, 2004.

- 76 - STEKETEE, J. Spectral emissivity of skin and pericardium. **Phys. Med. Biol.** v. 18, n. 5, 686, 1973.
- 77 - STOKES, R; DIFFREY, B. How well are sunscreen users protected? **Photodermatol. Photoimmunol. Photomedicine**, Lutherville, v.13, p.186-188, 1997.
- 78 - SON S.W; PARK Y.S; PARK G.M; HAN AA S; LEE G.W; ÇEE O.N; HWU Y; KIM A.R; JE J.H; OH C.H; Ex vivo imaging of basal cell carcinoma using synchrotron phase-contrast x-ray microscopy. **Skin Research and Technology**, Denmark, v.14, p.13-17, 2008.
- 79 - TADOKORO T; KOBAYASHI N; ZMUDKA, B.Z; ITO, S; WAKAMATSU, K; YAMAGUCHI, Y; KOROSSY, K.S; MILLER, S.A; BEER, J.Z; HEARING, V.J. UV-induced DNA damage and melanin content in human skin differing in racial/ethnic origin. **The FASEB Journal**, New York, v.17, p.1177-1179, 2003.
- 80 - THOMPSON, S.C; JOLLEY, D; MARKS, R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. **N.Engl. J. Med.** Boston, v.329, p.1147-1151, 1993.
- 81 - TOGAWA, T. Non-contact skin emissivity: measurement from reflectance using step change in ambient radiation temperature. **Clin. Phys. Physiol. Meas.**, Bristol, v. 10, n. 1, 39-48, 1989.
- 82 - TOGAWA, T; SAITO H. Non-contact imaging of thermal properties of the skin. **Physiological Measurement**, v. 15, n. 3, 291, 1994.
- 83- ULRICH M; STOCKFLETH E; ROEWERT-HUBER J; ASTNER S. Noninvasive diagnostic tools for nonmelanoma skin cancer. **British Journal of Dermatology**, London, v.157, p.56-58, 2007.
- 84 - ULTRAVIOLET RADIATION (UVR). **Skin cancer control in New Zeland**. Disponível em <<http://www.sunsmart.org.nz/media/8581/skintypes.jpg>>_Acesso em 26 de abr 2008.
- 85 - VAINIO, H; BIANCHINI, F. Cancer-preventative effect of sunscreen are uncertain. **Scand. J. Work Environ. Health**, Helsinki, v.26, p. 529-531, 2000.

- 86 - VARGAS, J.V.C; BRIOSCHI, M.L; DIAS, F.G; PAROLIN, M.B; MULINARI-BRENNER, F.A; ORDONEZ, J.C; COLMAN, D. – Normalized methodology for medical infrared imaging, **Infrared Physics & Technology**, Southamptons, v.52, p. 42-47, 2009.
- 87 - VILLASEÑOR-MORA, C; SANCHEZ-MARIN F.J; CALIXTO-CANON S. An indirect skin emissivity measurement in the infrared thermal range through reflection of a CO₂ laser beam. **Revista Mexicana de Física**, Mexico, v. 55, n.5, p.387-392, 2009.
- 88 - VILLASEÑOR-MORA, C; SANCHEZ-MARIN, F.J; GARAY-SEVILLA, M.E. Contrast enhancement of mid and far infrared images of subcutaneous veins. **Infrared Physics & technology**, Southamptons, v.51, p. 221-228, 2008.
- 89 - WANG, S.Q; SETLOW, R; BERWICK, M; POLSKY, D; MERHOOB, A.A; KOPF, A. W; BART,R.S. Ultraviolet A and melanoma: a review. **J. Am. Dermatology**, Charleston, v.44, p.837-846, 2001.
- 90 – WILLIAMS D.J; TIMOTHY B; DIRK, M.D.E. **Andrews disease of the skin: Clinical dermatology**. 10th edition, New York: Sawders, 2005, 1210p.
- 91 - WULF, H.C; STENDER, I.M; LOCK-ANDERSON, J. Sunscreen used at the beach do not protect against erythema: a new definition of SPF is proposed. **Photodermatol. Photoimmunol. Photomedecine**, Lutherville, v.13, p.129-132, 1997.

7 - APÊNDICES

Apêndice 1 – Termo de consentimento para os pacientes

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: “Análise e diagnóstico do carcinoma a partir de imagem infravermelha”

Investigador: Dr. Jose Hector Flores-Sahagún

Local da pesquisa: Hospital de Clínicas da UFPR

Endereço : General Carneiro 181 – SAM4

a) Você teve o diagnóstico de carcinoma basocelular e está sendo convidado a participar de um estudo intitulado “Análise e diagnóstico do carcinoma a partir de imagem infravermelha”. É através das pesquisas clínicas que ocorrem os avanços na medicina e sua participação é de fundamental importância.

b) O objetivo desta pesquisa é compreender melhor a sua doença e a forma de melhor diagnosticá-la.

c) A pesquisa não envolve qualquer forma de tratamento, sendo que após a coleta de material será utilizada a melhor opção de tratamento para o seu caso dentro dos recursos disponíveis no Hospital das Clínicas.

d) Um dos médicos ou residentes do Serviço de Dermatologia deste Hospital, sob a orientação da Dra. Fabiane Mulinari Brenner, do Dr Jesus Santamaria ou do Dr Ezio

Amaral Filho serão responsáveis pelo seu atendimento respeitando o que consta no padrão Ético e Vigente no Brasil.

e) Estão garantidas todas as informações que você queira, antes, durante e depois do estudo.

f) A sua participação neste estudo é voluntária. Você tem a liberdade de recusar participar do estudo ou parte dele, ou se aceitar a participar parcialmente ou integralmente, retirar seu consentimento a qualquer momento. Este fato não implicará na interrupção de seu atendimento que está assegurado dentro do Serviço de Dermatologia do Hospital e em outros ambulatorios.

g) As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos médicos que executam a pesquisa e pelas autoridades legais, no entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a confidencialidade seja mantida. Quando os resultados forem publicados, não aparecerá o seu nome e sim um código. Pela sua participação no estudo você não receberá qualquer valor em dinheiro.

h) Serão necessárias fotos e termogramas da sua lesão de pele que poderão ser utilizadas para publicação posterior do estudo em revista médica científica. Nenhum desconforto ou risco serão produzidos para este fim.

i) Todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa (consultas, exames e procedimentos) não são da responsabilidade do paciente.

Eu, _____

_____ li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual fui

convidado a participar. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento no Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas. Eu entendi todos os enunciados acima de a até i e sei que se decidir sair do estudo vou continuar sendo atendido na Dermatologia do Hospital de Clínicas. Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

_____	_____	_____
NOME DO PACIENTE	ASSINATURA	DATA

_____	_____	_____
NOME DO RESPONSÁVEL		

(Se menor ou incapacitado)	ASSINATURA	DATA
----------------------------	------------	------

_____	_____	_____
_____	_____	_____

NOME DO INVESTIGADOR	ASSINATURA	DATA
----------------------	------------	------

(Pessoa que aplicou o TCLE)

2 – Termo de consentimento para os indivíduos saudáveis

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: “Análise e diagnóstico do carcinoma a partir de imagem infravermelha”

Investigador: Dr. Jose Hector Flores-Sahagún

Local da pesquisa: Hospital de Clínicas da UFPR

Endereço : General Carneiro 181 – SAM4

a) Você está sendo convidado a participar de um estudo intitulado “Análise e diagnóstico do carcinoma a partir de imagem infravermelha”. É através das pesquisas clínicas que ocorrem os avanços na medicina e sua participação é de fundamental importância.

b) O objetivo desta pesquisa é compreender melhor esta doença e a forma de melhor diagnosticá-la. Para tanto é necessário que pessoas saudáveis como você, que não apresentam diagnóstico prévio de câncer de pele e que constituirão o grupo de controle, participe da pesquisa para que os resultados possam ser comparados com os dos pacientes que apresentam essa doença.

c) A pesquisa não envolve qualquer forma de tratamento, você participará da pesquisa apenas submetendo-se a um exame de termometria (avaliação da variação da temperatura da pele) e uma fotografia de uma região da sua pele. Tanto a termometria quanto a fotografia são indolores e rápidas.

d) Um dos médicos ou residentes do Serviço de Dermatologia deste Hospital, sob a orientação da Dra. Fabiane Mulinari Brenner, do Dr Jesus Santamaria ou do Dr Ezio Amaral Filho serão responsáveis pelo seu atendimento respeitando o que consta no padrão ético e vigente no Brasil.

e) Estão garantidas todas as informações que você queira, antes, durante e depois do estudo.

f) A sua participação neste estudo é voluntária. Você tem a liberdade de recusar participar do estudo ou parte dele, ou se aceitar a participar parcialmente ou integralmente, retirar seu consentimento a qualquer momento. Caso você seja um paciente do HC, este fato não implicará na interrupção de seu atendimento que está assegurado dentro do Serviço de Dermatologia do Hospital e em outros ambulatórios.

g) As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos médicos que executam a pesquisa e pelas autoridades legais, no entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a confidencialidade seja mantida. Quando os resultados forem publicados, não aparecerá o seu nome e sim um código. Pela sua participação no estudo você não receberá qualquer valor em dinheiro.

h) As fotos e termogramas da sua pele poderão ser utilizadas para publicação posterior do estudo em revista médica científica. Nenhum desconforto ou risco serão produzidos para este fim.

i) Todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa (consultas, exames e procedimentos) não são da responsabilidade do paciente.

Eu, _____
 _____ li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento no Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas. Eu entendi todos os enunciados acima de a até i e sei que se decidir sair do estudo vou continuar sendo atendido na Dermatologia do Hospital de Clínicas. Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

NOME DO PACIENTE

ASSINATURA

DATA

NOME DO RESPONSÁVEL

(Se menor ou incapacitado)

ASSINATURA

DATA

NOME DO INVESTIGADOR

ASSINATURA

DATA

(Pessoa que aplicou o TCLE)

Apêndice 3) Dados tabelados usados na construção dos gráficos.

1) $\Delta\bar{\theta}$ x Regiões do corpo de Indivíduos Sadios

$\Delta\bar{\theta}$ (indivíduos sadios)	Região do corpo do indivíduo sadio	Desvio Padrão x 2 (2σ)
0,0222	Bochecha	0,0046
0,0256	Nariz	0,0353
0,0190	Testa	0,0221
0,0285	Supralabial	0,0420
0,0400	Braço	0,0524
0,0307	Antebraço	0,0519
0,0168	Intercostal	0,0394
0,0058	Supraciliar	0,0185
0,00841	Infralabial	0,0144

Obs: o valor de $\Delta\theta$ de cada região desta tabela foi calculado com os dados dos 7 indivíduos sadios em duas regiões simétricas. $\Delta\theta = \theta_2 - \theta_3$ (em módulo). Nos paciente, a lesão fica na região 2 e a região 3 é a região simétrica à lesão. A região 1 é onde está a lesão de pacientes que têm o carcinoma exatamente no eixo de simetria. Há dois casos assim, uma lesão no eixo de simetria da região infralabial (paciente J) e uma lesão no eixo de simetria da região da testa (paciente L). Nesses casos, em vez de se usar a região simétrica, inexistente, usou-se Δ_{13} e Δ_{12} , tanto dos indivíduos sadios como dos pacientes.

2) $\Delta\theta$ da bochecha x Indivíduos Sadios

$\Delta\theta$ da bochecha (de indivíduos sadios) $\pm 0,0174$	Indivíduo Sadio	Observação: idade e sexo $\Delta\bar{\theta} = 0,0222$ $\Delta\bar{\theta} + 2\sigma = 0,0679$
0,0022	1	25 – masculino
0,0426	2	43 - masculino
0,0347	3	25 - feminino
0,0059	4	23 - masculino
0,0584	5	20- masculino
0,0006	6	50 - feminino
0,0111	7	61- masculino

3) $\Delta\theta$ do Nariz x Indivíduos Sadios

$\Delta\theta$ do nariz (de indivíduos sadios) $\pm 0,0174$	Indivíduo Sadio	Observação: idade e sexo $\Delta\bar{\theta} = 0,0256$ $\Delta\bar{\theta} + 2\sigma = 0,0609$
0,0418	1	25 – masculino
0,0227	2	43 - masculino
0,0392	3	25 - feminino
0,0175	4	23 - masculino
0,0052	5	20- masculino
0,0480	6	50 - feminino
0,0047	7	61- masculino

4) $\Delta\theta$ da Testa x Indivíduos Sadios

$\Delta\theta$ da testa (de indivíduos sadios) $\pm 0,0174$	Indivíduo Sadio	Observação: idade e sexo $\Delta\bar{\theta} = 0,0190$ $\Delta\bar{\theta} + 2\sigma = 0,0411$
0,0082	1	25 – masculino
0,0108	2	43 - masculino
0,0051	3	25 - feminino
0,0257	4	23 - masculino
0,0301	5	20- masculino
0,0327	6	50 - feminino
0,0205	7	61- masculino

Locais da testa: 2 e 3, ou seja, um ponto e seu simétrico.

5) $\Delta\theta$ da região supralabial x Indivíduos Sadios

$\Delta\theta$ da região supralabial (de indivíduos sadios) $\pm 0,0174$	Indivíduo Sadio	Observação: idade e sexo $\Delta\bar{\theta} = 0,0285$ $\Delta\bar{\theta} + 2\sigma = 0,0705$
0,0082	1	25 – masculino
0,0108	2	43 - masculino
0,0051	3	25 - feminino
0,0257	4	23 - masculino
0,0301	5	20- masculino
0,0327	6	50 - feminino
0,0205	7	61- masculino

6) $\Delta\theta$ do braço x Indivíduos Sadios

$\Delta\theta$ do braço (de indivíduos sadios) $\pm 0,0174$	Indivíduo Sadio	Observação: idade e sexo $\Delta\bar{\theta} = 0,0400$ $\Delta\bar{\theta} + 2\sigma = 0,0924$
0,0126	1	25 – masculino
0,0494	2	43 - masculino
0,0159	3	25 - feminino
0,0684	4	23 - masculino
0,0792	5	20- masculino
0,0240	6	50 - feminino
0,0304	7	61- masculino

7) $\Delta\theta$ do antebraço x Indivíduos Sadios

$\Delta\theta$ do braço (de indivíduos sadios) $\pm 0,0174$	Indivíduo Sadio	Observação: idade e sexo $\Delta\bar{\theta} = 0,0307$ $\Delta\bar{\theta} + 2\sigma = 0,0826$
0,0269	1	25 – masculino
0,0313	2	43 - masculino
0,0051	3	25 - feminino
0,0667	4	23 - masculino
0,0231	5	20- masculino
0,0322	6	50 - feminino
0,0298	7	61- masculino

8) $\Delta\theta$ da região intercostal x Indivíduos Sadios

$\Delta\theta$ da região intercostal (de indivíduos sadios) $\pm 0,0174$	Indivíduo Sadio	Observação: idade e sexo $\Delta\bar{\theta} = 0,0168$ $\Delta\bar{\theta} + 2\sigma = 0,0562$
0,0011	1	25 – masculino
0,0227	2	43 - masculino
0,0142	3	25 - feminino
0,0602	4	23 - masculino
0,0081	5	20- masculino
0,0193	6	50 - feminino
0,0082	7	61- masculino

9) $\Delta\theta$ da região supraciliar x Indivíduos Sadios

$\Delta\theta$ da região supraciliar (indivíduos sadios) $\pm 0,0174$	Indivíduo Sadio	Observação: idade e sexo $\Delta\bar{\theta} = 0,0058$ $\Delta\bar{\theta} + 2\sigma = 0,0243$
0,0006	1	25 – masculino
0,0199	2	43 - masculino
0,0199	3	25 - feminino
0,0135	4	23 - masculino
0,0093	5	20- masculino
0,0094	6	50 - feminino
0,0082	7	61- masculino

10) $\Delta\theta$ da região infralabial x Indivíduos Sadios

$\Delta\theta$ da região infralabial (indivíduos sadios) $\pm 0,0174$	Indivíduo Sadio	Observação: idade e sexo $\Delta\bar{\theta} = 0,00841$ $\Delta\bar{\theta} + 2\sigma = 0,0144$
0,0077	1	25 – masculino
0,0085	2	43 - masculino
0,0022	3	25 - feminino
0,0187	4	23 - masculino
0,0023	5	20- masculino
0,0176	6	50 - feminino
0,0018	7	61- masculino

11) $\Delta\theta$ da região supralabial x pacientes

Paciente	$\Delta\theta$	Observação
A	$0,0995 \pm 0,0174$	A faixa de normalidade dos pacientes normais é 0 – $0,0705 = 0 + 2\sigma$
B	$0,1148 \pm 0,0174$	$\Delta\bar{\theta} = 0,0285$ $2\sigma = 0,0420$
C	$0,1250 \pm 0,0174$	$\Delta\theta_{\text{pacientes}} > \text{faixa normal}$

12) $\Delta\theta$ do nariz x paciente

Paciente	$\Delta\theta$	Observação
D	$0,0918 \pm 0,0174$	A faixa de normalidade dos pacientes normais é $0 - 0,0609 = 0 + 2\sigma$
		$\Delta\bar{\theta} = 0,0256$ $2\sigma = 0,0353$ $\Delta\theta_{\text{pacientes}} > \text{faixa normal}$

13) $\Delta\theta$ do braço x paciente

Paciente	$\Delta\theta$	Observação
E	$0,1405 \pm 0,0174$	A faixa de normalidade dos pacientes normais é $0 - 0,0924 = 0 + 2\sigma$
		$\Delta\bar{\theta} = 0,0400$ $2\sigma = 0,0524$ $\Delta\theta_{\text{pacientes}} > \text{faixa normal}$

14) $\Delta\theta$ do antebraço x pacientes

Paciente	$\Delta\theta$	Observação
F	$0,1055 \pm 0,0174$	A faixa de normalidade dos pacientes normais é $0 - 0,0826 = 0 + 2\sigma$
G	$0,0980 \pm 0,0174$	$\Delta\bar{\theta} = 0,0307$ $2\sigma = 0,0519$ $\Delta\theta_{\text{pacientes}} > \text{faixa normal}$

15) $\Delta\theta$ da região intercostal x paciente

Paciente	$\Delta\theta$	Observação
H	$0,543 \pm 0,0174$	A faixa de normalidade dos pacientes normais é $0 - 0,0562 = 0 + 2\sigma$
		$\Delta\bar{\theta} = 0,0168$ $2\sigma = 0,0394$ $\Delta\theta_{\text{pacientes}} > \text{faixa normal}$

16) $\Delta\theta$ da região supraciliar x paciente

Paciente	$\Delta\theta$	Observação
I	$0,1120 \pm 0,0174$	A faixa de normalidade dos pacientes normais é $0 - 0,0243 = 0 + 2\sigma$
		$\Delta\bar{\theta} = 0,0058$ $2\sigma = 0,0185$ $\Delta\theta_{\text{pacientes}} > \text{faixa normal}$

17) Δ_{13} e Δ_{12} da região da testa no eixo de simetria x paciente

Paciente	Δ_{13}	Δ_{12}	Observação
L	$0,0978 \pm 0,0174$	$0,0934 \pm 0,0174$	Faixa de normalidade de Δ_{13} : $0 - 0,0850 = 0 + 2\sigma$ $\Delta\bar{\theta}_{13} = 0,0214$ 2. desvio padrão de $\Delta_{13} = 0,0636$
			Faixa de normalidade de Δ_{12} : $0 - 0,0853 = 0 + 2\sigma$ $\Delta\bar{\theta}_{12} = 0,0299$ $2\sigma \text{ de } \Delta_{12} = 0,0554$ $\Delta_{13} \text{ e } \Delta_{12} > \text{faixa de normalidade}$

Para o cálculo de Δ_{13} e Δ_{12} , foram calculados os θ das regiões 1, 2 e 3 dos pacientes. Para os indivíduos sadios, $\Delta\bar{\theta}_{13}$ e $\Delta\bar{\theta}_{12}$ foram calculados também para os 7 voluntários nas regiões 1, 2 e 3.

18) Δ_{13} e Δ_{12} da região infralabial no eixo de simetria x paciente

Paciente	Δ_{13}	Δ_{12}	Observação
J	$0,1150 \pm 0,0174$	$0,0633 \pm 0,0174$	<p>Faixa de normalidade de Δ_{13} : $0 - 0,0517$</p> <p>$= 0 + 2\sigma$</p> <p>$\Delta\bar{\theta}_{13} = 0,0198$</p> <p>$2\sigma$ de $\Delta_{13} = 0,03186$</p>
			<p>Faixa de normalidade de Δ_{12} : $0 - 0,0543$</p> <p>$= 0 + 2\sigma$</p> <p>$\Delta\bar{\theta}_{12} = 0,0229$</p> <p>$2\sigma$ de $\Delta_{12} = 0,0314$</p> <p>Δ_{13} e $\Delta_{12} >$ faixa de normalidade</p>

Para o cálculo de Δ_{13} e Δ_{12} , foram calculados os θ das regiões 1,2 e 3 dos pacientes. Para os indivíduos sadios, $\Delta\bar{\theta}_{13}$ e $\Delta\bar{\theta}_{12}$ foram calculados também para os 7 voluntários nas regiões 1,2 e 3.